

Place de la Nivaquine dans le Traitement du Lupus érythémateux

Travail effectué à la Clinique de Dermatologie
de l'Antiquaille (Service du Professeur GATÉ)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 FÉVRIER 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MARTIN Joseph

Né le 30 Octobre 1928 à AMPLEPUIS (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



PLACE DE LA NIVAQUINE
DANS LE TRAITEMENT DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINEI
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	X...
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Médecine du Travail.....	BOURRET
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	X...
Thérapeutique.....	LEVRAIT
Hygiène.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Pharmacie analytique pharmaceutique.....	BADINAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSILLON
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. COUDERT	Bactériologie.....	MM. A. BERTOYE
Pathologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CHATONNET
Histologie.....	X...	Physiologie.....	CIER
		Biochimie médicale.....	R. CREYSSSEL

MM.

Pathologie médicale.....	BRUN
Pathologie médicale.....	M. GIRARD
Pathologie médicale.....	P. GIRARD
Pathologie médicale.....	JEUNE
Pathologie médicale.....	VACHON
Pathologie médicale.....	GALY
Pathologie médicale.....	GONIN
Pathologie chirurgicale.....	BERARD
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES
Pathologie chirurgicale.....	LARRY
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY
Pathologie chirurgicale.....	A. TRILLAT
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET
Orthopédie.....	J. MARION
Obstétrique.....	BROCHIER
Obstétrique.....	MAGNIN
	MATHIEU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie pathologique.....	MM. A. GUICHARD
Anatomie.....	M. LATARJET
Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Oto-rhino-laryngologie.....	X...
Ophtalmologie.....	PAUFIQUE
Urologie.....	PERRIN
Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Médecine légale.....	ROCHE

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène.....	MM. BENAZET
Histologie.....	L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET
Pharmacie et Pharmacol.....	A. CIER
Chimie organ. et toxicol.....	L. PERROT

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. GATÉ, Président; JOSSERAND, RAVAUULT, THIERS, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Place de la Nivaquine dans le Traitement du Lupus érythémateux

Travail effectué à la Clinique de Dermatologie
de l'Antiquaille (Service du Professeur GATÉ)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 FÉVRIER 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MARTIN Joseph

Né le 30 Octobre 1928 à AMBLEPUIS (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A MON PÈRE

En témoignage de reconnaissance et d'affection.

Sa vie familiale et médicale restera notre meilleur guide.

A MA MÈRE

Dont l'affection constante, la bonté sans borne et le dévouement permanent ne mériteront jamais assez de reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FILS ET A MA FILLE

A MES-BEAUX-PARENTS

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR ET A MES BEAUX-FRÈRES

A MON FILLEUL

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'EXTERNAT



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GATÉ

Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique

Nous lui devons le sujet de cette thèse et il nous a fait le très grand honneur de la présider. Nous avons gardé de notre semestre dans son service le plus agréable souvenir. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude pour son enseignement et de notre respectueux dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur JOSSERAND

Professeur de Pathologie générale et expérimentale

Un semestre passé dans son service nous a permis d'apprécier son sens clinique et de goûter son enseignement. Qu'il soit assuré de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

Monsieur le Professeur P. RAVALT

Professeur de Clinique médicale

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter d'être parmi nos juges. Nous le prions de croire à notre respectueuse admiration.

Monsieur le Docteur THIERS

Professeur de Dermato-Syphiligraphie

Nous avons pu durant un semestre goûter un accueil bienveillant et apprécier son enseignement toujours vivant et séduisant de clarté ; qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur LAGÈZE

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Monsieur le Docteur GALY

Monsieur le Professeur SEDALLIAN

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Externat :

Monsieur le Docteur GARDÈRE

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Docteur GIRAUD

Monsieur le Professeur GATÉ

Monsieur le Professeur JOSSERAND

Monsieur le Docteur THIERS

A Monsieur le Docteur D. COLOMB

Chef de Clinique à la Faculté

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a aidé dans notre travail et l'assurons de nos sentiments les meilleurs.

A Monsieur le Docteur PELLERAT

Ancien Chef de Clinique

En remerciement de l'importante documentation qu'il a si volontiers mise à notre disposition, nous l'assurons de nos sentiments les plus respectueux.

HISTORIQUE

La liste des médications proposées pour traiter le Lupus érythémateux est très longue et reste ouverte. Cette abondance même est la preuve qu'aucune d'entre elles n'est capable d'assurer une guérison radicale et durable.

Les thérapeutiques classiques ont utilisé les médicaments les plus variés : huile de foie de morue, arsenic, iode. Le salicylate de soude, préconisé par R. Crocker, a connu une grande vogue. Les sels d'or ont pratiquement été abandonnés car leur emploi pouvait aboutir à des désastres (Hudelo, Rabut, et Geux). Les médicaments anti-syphilitiques ont été largement employés. Sans nous arrêter aux tentatives de Boas en 1922 avec le mercure et l'iodure de potassium et aux injections de calomel, il nous faut signaler l'emploi des arséno-benzènes par Ravaut, Tzanck, Hudelo, Jeanselme, etc...

Mais de tous les médicaments de cette catégorie, celui qui a fourni la plus longue carrière a été indiscutablement le **bismuth**, qui restait encore, il y a quelques années, le médicament du lupus érythémateux le plus couramment employé. Quoique on ait pu expliquer naguère son action par un pouvoir anti-syphilitique possible, le bismuth n'agit certainement pas comme médicament spécifique et il faut considérer avec M. Sezary que son mécanisme d'action est inconnu et qu'il est raisonnable de ranger plutôt le bismuth et les autres traitements dits spécifiques dans les médications perturbatrices. Les sulfamides ont également été essayées en 1943 dans la forme chronique, notamment par M. Gougerot et MM. Bertin, Huriez et Leborgne.

Les **traitements locaux**, utilisés autrefois, ont pratiquement été abandonnés ; l'expérience avait montré que le lupus érythémateux pouvait se montrer parfois très irritable et qu'il fallait toujours

agir avec prudence si l'on voulait éviter les réactions inflammatoires fâcheuses et excessives ; seule la **cryothérapie** reste encore employée ; bien maniée, elle peut rendre d'appréciables services dans les lupus érythémateux localisés et surtout hyperkératosiques.

Parmi les **nouveaux médicaments**, les hormones corticotropes furent largement utilisées alors que de nombreux autres furent rapidement abandonnés.

— Les **antihistaminiques de synthèse** se sont révélés inefficaces de même que la pénicilline et l'auréomycine.

— Goldman a utilisé le pentothéniate de calcium et Welsch, en 1952, l'a associé à la **vitamine E**, dont Burges et Pritchard avaient venté les plus heureux effets. Avec les doses quotidiennes de 400 milligrammes de vitamine E et 300 milligrammes à 3 grammes de pentothéniate de calcium il aurait obtenu de très bons résultats, après deux mois à trois ans de traitement, malheureusement suivis dans la plupart des cas de récidives.

— Goldblatt a expérimenté la **vitamine B 12** aux doses de 15 γ en injections intra-musculaires, trois fois par semaine ; les résultats de cette thérapeutique ont paru peu encourageants.

Les **hormones corticotropes** : cortisone, et A.C.T.H., ont largement été expérimentées dans toutes les formes du lupus érythémateux. C'est Berhman et Goodman qui ont inauguré ce traitement en 1950 et les publications qui lui sont consacrées sont très nombreuses, ce qui permet de dégager l'expression d'une opinion sur la valeur thérapeutique de ces nouveaux médicaments. Dillaha et Saint-Rothman, de Chicago, H. Lever, de Boston, Levill et Bahr les estiment de grande valeur dans la **forme aiguë** ; au contraire, R.R. Kierland estime qu'ils n'apportent aucun espoir de guérison ; en effet, comme il est habituel dans les maladies qui réagissent bien à ce médicament, les rechutes suivent de très près l'arrêt de la thérapeutique.

Dans la **forme chronique**, Elkinton conclut aux excellents effets de l'A.C.T.H. tandis que P.A. O'Peari et J.G. Erickson sont très restrictifs sur les indications de la cortisone en dermatologie.

Employées en application locale par Goldman et ses collaborateurs, les hormones cortico-surrénales leur ont semblé sans action.

Dans le lupus érythémateux chronique, qui nous intéresse plus spécialement, ce traitement semble donc de peu d'intérêt à cause

d'une part de l'imperfection des résultats et d'autre part, de la fréquence des rechutes dès l'arrêt du traitement.

Les antipaludiques de synthèse qui semblent apporter une révolution dans le traitement du lupus érythémateux sont actuellement remis en honneur après un long oubli immérité. A la suite de Kaposi, Hollander, Brocq et Jadassohn considèrent la **quinine** comme le remède le plus efficace du lupus érythémateux chronique ; Brocq prescrivait suivant les sujets des doses variant de 0 gr. 20 à 1 gramme par jour en deux ou trois fois. Hollander combinait les prises de quinine à des badigeonnages à la teinture d'iode.

Au cours de ces dernières années, plusieurs produits, présentant une parenté chimique avec la quinine, ont été empiriquement expérimentés dans le traitement de l'affection.

— En 1928, Martenstein traita 28 cas de lupus érythémateux chronique et subaigu par la **pamaquine** avec 22 résultats favorables, les lésions congestives répondant plus rapidement que les lésions hyperkératosiques.

— Puis Lisner, en 1934, et Purkhauer, en 1935, utilisèrent le même produit ; mais par la suite, cette thérapeutique n'ayant pas trouvé d'échos retomba dans l'oubli.

Il faut attendre jusqu'en 1940 pour que l'attention soit à nouveau attirée vers un autre dérivé de la quinine. A cette date, le dermatologiste russe A.J. Prokoptchuk traita 35 malades par la **quinacrine** et fut impressionné par son efficacité. En 1941, L. Popoff et M. Kutinscheff constatent la guérison d'un lupus érythémateux chez 6 malades traités par la même thérapeutique. Peu après, Krynski publia également des résultats intéressants obtenus chez 6 malades ; mais tous constatèrent des accidents d'intolérance, ce qui, semble-t-il, limita momentanément l'extension de ce produit qui transformait le devenir des lésions du lupus érythémateux.

L'attention fut à nouveau attirée sur la quinacrine par Page, qui, en 1950 et 1951, rapporta 18 cas d'excellents résultats. Il employait des doses moyennes de 0 gr. 30 par jour jusqu'à coloration jaune des téguments ; il réduisait alors la posologie à 0 gr. 10 par jour pendant un traitement d'entretien de six semaines à trois mois. Les résultats étaient excellents : dans quelques cas les lésions avaient disparu en moins de six semaines ; l'éry-

thème diminuait, les lésions s'affaissaient, les cônes cornés s'effaçaient, le prurit disparaissait rapidement, la cicatrice restait souvent pigmentée à sa périphérie. La coloration jaune des téguments à la suite de cette thérapeutique était variable et il avait semblé aux premières observations qu'il existait une relation entre le degré de cette coloration et la réponse clinique ; ceci ne semble d'ailleurs nullement certain.

Les travaux de Page furent confirmés par les observations de Somerville, Devine et Logan et celles de Black ; depuis, de très nombreux travaux, en particulier anglo-saxons, ont abondé dans le même sens.

Des réactions d'intolérance ou d'intoxication peuvent toutefois être notées au cours d'un traitement prolongé à la quinacrine ; c'est ainsi que Page signale la fréquence des troubles digestifs qui pouvaient obliger à interrompre la prise du médicament. Des accidents cutanés pouvaient revêtir différentes formes : dermatoses lichénoïdes, eczématiformes, ou exfoliantes, hyperkératose surtout palmo-plantaire, exanthème toxique pseudo-typhique, hémorragies capillaires, et surtout pigmentation jaune de téguments, des accidents nerveux à types de convulsions, polynévrites, troubles psychiques surtout ; plus graves étaient les perturbations du système hématopoïétique, agranulocytoses, anémie aplastique rapportée par Wells, hémoglobininurie, des troubles hépatiques ou ophtalmologiques.

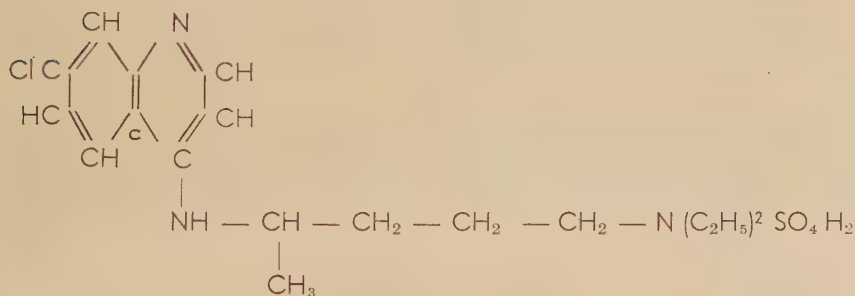
En réalité, malgré la longueur de cette liste de réactions, il semble, à la lumière des statistiques américaines faites sur des dizaines de milliers d'individus recevant un traitement prolongé à la quinacrine, à titre prophylactique du paludisme, que la proportion d'accidents toxiques soit assez faible, mais quelques-unes de ces réactions peuvent être graves et même fatales, en particulier la redoutable anémie aplastique.

Ce qui, à notre sens plus encore que ce risque d'accidents toxiques, rend peu séduisant l'emploi de la quinacrine dans le traitement du lupus érythémateux chronique, c'est la coloration jaune des téguments parfois très intense que provoque une administration prolongée. Il est bien difficile d'imposer cette coloration à des malades qui viennent consulter surtout dans un but esthétique, pour pallier aux conséquences psycho-sociales de cette dermatose bien souvent fort disgracieuse.

Il fallait donc trouver un corps de formule et de propriété voisine de celle de la quinacrine, si possible moins toxique et ne colorant pas les téguments, mais conservant la même action heureuse sur les lésions du lupus érythémateux. Il semble qu'actuellement le plus satisfaisant soit le diphosphate de chloroquine ou **Nivaquine**. Ch. Grupper fut un des promoteurs de cette thérapeutique et publia des résultats très encourageants.

La Nivaquine (3377 R.P.), sulfate de diéthylamino 4 méthyl 1 butylamino 4 chloro 7 quinoléine, est un anti-paludique de synthèse.

Sa formule est la suivante :



Elle se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche ou blanc-jaunâtre, inodore, de saveur très amère. Elle est soluble dans l'eau (1 gr. peut être dissout dans un cc. $\frac{1}{2}$ d'eau), soluble dans l'alcool méthylique, le glycol, l'alcool benzilique et l'acide acétique. Elle est peu soluble dans l'acool éthylique à froid, un peu plus soluble à l'ébullition (2 %), elle est très peu soluble dans l'acétone, le chloroforme, le cyclohexane, le benzène, l'éther, et le dioxane.

Son poids moléculaire est : 417,5. Celui de la Nivaquine base est : 319,5.

Présentation.

Elle se présente sous des formes variées :

— Pour la voie buccale :

en comprimés dosés à 0 gr. 10 de nivaquine base ou 0 gr. 30.

— Pour la voie parentérale :

en ampoules de 1 cc. dosées à 25 mg. de nivaquine base

en ampoules de 2 cc. dosées à 100 mg. de nivaquine base

en ampoules de 3 cc. dosées à 300 mg. de nivaquine base

Nous l'avons utilisée en comprimés de 0 gr. 10 en répartissant la dose totale de la journée en trois prises.

Circulation dans l'organisme.

— Concentration sanguine :

Après ingestion d'une dose unique de 0 gr. 30, la concentration maximum (0 mg. 50 par litre de plasma) est obtenue en 6 à 8 heures.

Après ingestion d'une dose quotidienne de 0 gr. 30 pendant six jours la concentration s'élève progressivement pour atteindre au septième jour le taux maximum de 0 mg. 65 par litre de plasma.

— Elimination urinaire :

L'élimination de la nivaquine est faible et lente.

Après administration de 0 gr. 30, l'élimination commence dans les premières vingt-quatre heures et atteint au bout de quarante-huit heures 10 à 12 %. Au bout de sept jours, 25 à 28 % de la dose ingérée sont éliminés.

Après absorption d'une dose de 0 gr. 30 pendant six jours consécutifs l'élimination est de 28 à 30 %. Elle débute dès les premières vingt-quatre heures pour atteindre à partir du troisième jour son taux maximum, celui-ci se maintient élevé jusqu'au septième jour puis diminue jusqu'au dix-huitième jour.

LES OBSERVATIONS

Notre étude a porté sur 24 malades, atteints de lupus érythémateux, qui ont été vus au cours des 18 derniers mois à la Clinique de dermatologie et syphiligraphie de l'Antiquaille, dans le service du Professeur Gaté. Nous devons au Docteur D. Colomb, chef de clinique dans ce service, le mérite d'avoir vu tous ces malades soit à l'occasion des consultations soit au cours de leur séjour. Il a scrupuleusement décrit les lésions dont ces malades étaient atteints et a noté avec soin les différentes étapes de leur évolution.

OBSERVATION I

M..., 49 ans. Consultant. (Obs. n° 39.704.)

Antécédents personnels. 1928 : paludisme.

1930 : début du lupus érythémateux.

Un traitement au bismuth (environ 40 injections) a été inopérant sur le lupus érythémateux mais, par contre, a donné un oléome calcifié de la fesse.

Ce malade a été un paludéen depuis 1928, et il signale qu'entre 1930 et maintenant, il n'a pas eu de traitement pour son lupus érythémateux, mais le traitement de son paludisme à la quinine lui donnait de nettes améliorations des éléments de son lupus érythémateux.

1931 : la neige carbonique a été inefficace.

1953 : un traitement à l'isoniazide en septembre et octobre 53 : 6 comprimés par jour pendant deux mois, a été totalement inopérant.

12-12-1953 : il présente des lésions érythémato-squameuses et atrophiques sur tout le nez, deux plaques de la taille d'une pièce de 1 franc, sur la pommette gauche, des lésions localisées mais assez fortement hyperkératosiques du lobule des oreilles, des lésions plus étendues atteignant toute l'oreille gauche, en outre 6 à 8 lésions plus petites allant de la taille d'une

lentille à celle d'une pièce de 1 franc. En outre, sur la région présternale, au niveau du manubrium une plage de 5 cm. de diamètre qui est très atrophique mais sur laquelle on trouve de petites taches érythémateuses légèrement hyperkératosiques qui ne disparaissent pas complètement à la vitropression où elles prennent un aspect discrètement lupiformes.

On le met à la nivaquine :

6 comprimés par jour pendant 10 jours.

3 comprimés par jour ensuite.

19-1-54 : Le malade est revu aujourd'hui. Il vient d'être hospitalisé un mois dans le service du Professeur Ravault vraisemblablement pour une polynévrite éthylique. Il a néanmoins suivi son traitement à la nivaquine. Il signale qu'une amélioration a commencé à se dessiner au dixième jour après avoir pris 6 comprimés par jour et n'a cessé de s'améliorer alors qu'il prenait 3 comprimés par jour. Actuellement, le malade est véritablement transformé : sur la région présternale on ne trouve qu'une plage cicatricielle sans érythème ni hyperkératose. Les lésions du nez et des joues sont également guéries et l'on ne note que des lésions cicatricielles. La lèvre supérieure présente encore une très discrète hyperkératose. Le lobule de l'oreille droite est presque pratiquement guéri. On note encore un très discret hyperkératose sur le lobule de l'oreille gauche et sur l'hélix.

Il continue la nivaquine à : 0 gr. 30 pendant 10 jours, 0 gr. 20 pendant 20 jours.

9-3-1954 : Le malade est revu ; il a continué son traitement du 15-1 au 15-2, comme convenu ; à cette date il était complètement guéri. Il a donc arrêté spontanément son traitement.

Il est resté guéri dix jours environ. Mais depuis dix jours il a refait une poussée avec, sur le nez et les pommettes, des lésions très érythémateuses et sur les oreilles une très importante hyperkératose. On recommence le traitement.

5-10-54 : Le malade revient se montrer, il a suivi en mars et avril le traitement suivant : 10 jours à 0 gr. 40, un mois à 0 gr. 30.

Après ce traitement il a constaté de nouveau une amélioration considérable et le résultat s'est maintenu plusieurs mois après la thérapeutique.

A signaler qu'il avait en même temps supprimé totalement le vin à cause de sa polynévrite. Cependant, lorsqu'il reprit son travail il eut à nouveau l'occasion de boire et a constaté une nouvelle poussée de son lupus, poussée non seulement érythémateuse mais aussi hyperkératosique et il a remarqué lui-même qu'un nouveau sevrage a provoqué une amélioration des lésions, sans qu'il ait été nécessaire de reprendre de la nivaquine.

Aujourd'hui, il se présente de la manière suivante : le nez et la région présternale présentent des lésions pratiquement uniquement cicatricielles ; de même que les lésions de la pommette et de la joue gauche qui sont à peine érythémateuses. Seules les oreilles, et surtout la gauche, présentent encore des lésions hyperkératosiques. La lèvre n'est pratiquement plus hyperkératosique et on y note seulement de petites crevasses paramédianes, on le remet à la nivaquine pendant un mois.

14-12-54 : Le malade est revu aujourd'hui. Il a pris pendant un mois 4 comprimés par jour (octobre) ; à la fin de ce traitement il allait très bien, ne gardant qu'une discrète hyperkératose sur les oreilles. Il est resté un mois stabilisé et depuis une quinzaine de jours réapparition de lésions peu érythémateuses mais surtout squameuses prédominant aux oreilles, mais on note également quelques squames discrètes sur les lésions cicatricielles du nez et des oreilles. Pratiquement rien aux lèvres. Toutefois, les lésions n'ont rien de comparables avec ce qu'elles étaient au début. On le remet à la nivauquine : un mois de traitement continu à 4 comprimés par jour et pendant les deux mois suivants 3 comprimés par jour trois jours par semaine.

OBSERVATION II

M... Angel, 44 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 36.617.)

Antécédents personnels : pneumonie à l'âge de 8 ans.

L'affection actuelle a débuté il y a sept ou huit ans : atteinte purement locale, uniquement au visage, sans aucune atteinte de l'état général.

16-2-52 : L'examen local montre la présence des lésions typiques de lupus érythémateux. Il s'agit d'une plaque siégeant au niveau du nez, s'arrêtant nettement par une ligne horizontale à la racine du nez, occupant tout le nez y compris les ailes et s'étendant latéralement de chaque côté en « ailes de chauve-souris » sur la saillie du malaire.

L'ensemble des lésions est constitué par une plaque érythémateuse avec hyperkératose centrale et atrophie cutanée.

En outre, petite plaque analogue, ronde, de 1 cm. de diamètre environ, un peu plus bas sur la joue gauche et une autre lésion plus petite à la base de la narine droite. Lésions dans les deux oreilles. Aucune autre lésion sur le reste du corps.

Traitement : auréomycine 1 gr. par jour.

27-2-52 : Après 10 gr. d'auréomycine qui n'a amené aucune amélioration, on commence un traitement à l'A.C.T.H. 50 mmgr. par jour en deux fois, avec subtosan.

Au bout de trois jours de traitement, l'amélioration est déjà sensible ; on note une désinfiltration sur toute la surface des lésions qui, à la périphérie, dans la portion supérieure a déjà régressé de 6 à 8 millimètres.

13-3-52 : L'amélioration est considérable : plus des deux tiers de la lésion sont améliorés. La pommade à la cortisone semble avoir activé légèrement sans qu'on puisse affirmer son action.

26-3-52 : L'amélioration se poursuit, les lésions se désinfilrent et pâlisent.

4-4-52 : Arrêt de la cortisone.

14-5-52 : Après avoir eu 8 muthanols et de la neige carbonique, le nez est pratiquement nettoyé. Mais persistance de plaques sur les deux joues traitées par la neige carbonique.

24-5-52 : Part guéri, ayant reçu en tout :

Auréomycine 1 gr. pendant 10 jours.
A.C.T.H. 50 mmgr. pendant 25 jours.
Cortisone 2 cc. pendant 13 jours.
Muthanol 20 injections.
Décortication des lèvres.

20-10-53 : Nouveau séjour. Il y a quinze jours, nouvelle poussée d'évolution rapide sans signes généraux et à l'entrée le malade présente des lésions érythémateuses étendues siégeant symétriquement sur le nez et les joues jusqu'aux oreilles, qui sont atteintes ainsi que les lèvres. Hyperkératose importante. Ces lésions ont une tendance à la dissémination, comme le montre l'existence d'une petite plaque érythémateuse dans le creux sus-sternal, une autre sur l'épaule gauche, l'épaule droite étant discrètement atteinte : forme hyperkératosique avec grosse hyperkératose du nez et des oreilles. A noter que le malade, qui est maçon, s'est exposé au soleil depuis mars 1953.

Traitement : isoniazide 6 comprimés par jour.

28-10-53 : Le malade est mis à la nivaquine :

1 gr. 20 pendant 3 jours.
0 gr. 80 pendant 3 jours.
0 gr. 60 pendant 7 jours.

9-11-53 : Nivaquine très bien tolérée. Transformation des lésions. Atténuation de l'érythème, diminution de l'hyperkératose. Il quitte le service transformé et continuera à prendre pendant trois semaines 30 cgr. par jour.

17-12-53 : Revu. Le malade va bien, il présente une discrète hyperkératose du lobule de l'oreille et sur le nez et les pommettes 10 petites macules érythémateuses, de la grosseur d'une tête d'épingle en verre, légèrement purpuriques. On prescrit 2 comprimés à 0 gr. 10 pendant trois semaines.

1-2-54 : Nouvelle poussée apparue il y a un mois, le malade continuait chez lui la nivaquine à la dose de 2 comprimés par jour. Il était complètement guéri. Il a arrêté spontanément son traitement le 15-1-54, parce qu'il présentait une légère diarrhée. Huit jours après l'arrêt, réapparition du lupus érythémateux. Il présente actuellement des lésions étendues du nez, des pommettes, des joues et de la conque des oreilles, érythémateuses et également squameuses surtout sur la pommette et aux oreilles. Mais l'hyperkératose est malgré tout de moyenne importance, bien moins considérable qu'avant le traitement. On reprend la nivaquine à la dose de :

0 gr. 40 pendant 3 jours.
0 gr. 50 pendant 3 jours.
0 gr. 60 pendant 3 jours.

Après huit jours de nivaquine, on note déjà à nouveau une nette amélioration.

22-2-54 : Le malade sort très amélioré et continuera chez lui sa nivaquine :

0 gr. 60 pendant 8 jours,
puis 0 gr. 50 pendant 15 jours,
et 0 gr. 20 d'une façon continue.

31-5-54 : Revu. Va bien. Quelques plaques sur le nez et les joues, continuera 0 gr. 20 par jour.

27-7-54 : Va très bien, il persiste des lésions presque exclusivement érythémateuses, en vespertilio avec seulement une très discrète hyperkératose périphérique qui ne se compare pas avec les lésions initiales.

L'amélioration peut être chiffrée à 70 % environ. Sur les oreilles, il n'y a plus rien sauf une très discrète hyperkératose à l'intérieur de la conque.

On continue la nivaquine à 0 gr. 20 pendant quinze jours et on essaie de consolider le résultat par une série de 12 quimby.

13-12-54 : Le malade a fait en juillet et août une série de 12 quimby qui a provoqué une consolidation du résultat obtenu avec la nivaquine et à même accentuer cette amélioration. L'amélioration se maintient malgré l'arrêt du traitement depuis trois mois. On essaie de reprendre un traitement mixte :

nivaquine : 6 comprimés pendant 10 jours,
4 comprimés pendant 20 jours,
3 comprimés pendant un mois,
+ 12 quimby.

OBSERVATION III

P... Lucien, 35 ans. Consultant. (Obs. n° 39.714.)

Petite plaque de lupus érythémateux siégeant dans la région de l'angle interne de l'œil gauche à cheval sur le nez et la région malaire, de la taille d'une pièce de 1 franc, discrètement squameuse, surtout érythémateuse, très légèrement atrophique.

Il vient d'avoir 6 séances de neige carbonique qui ont provoqué une légère amélioration.

On le met à la nivaquine :

6 comprimés pendant 8 jours,
4 comprimés pendant 8 jours,
3 comprimés après.

6-4-54 : Revu après quinze jours de traitement, il est déjà transformé. On note actuellement une légère desquamation, l'érythème a pratiquement disparu.

Le traitement a été bien toléré du point de vue digestif mais il signale quelques douleurs lombaires. On continue 3 comprimés par jour.

20-4-54 : Va bien, mais il persiste quelques squames légèrement adhérentes. Par contre, plus aucun érythème. A signaler que le malade s'expose largement au soleil. On prescrit une crème antiactinique et on reste à 0 gr. 30 de nivaquine.

4-5-54 : Une nette amélioration depuis la dernière visite ; cependant, à la palpation, on note encore une très discrète hyperkératose. On continue à 0 gr. 20.

29-6-54 : L'amélioration se maintient depuis un mois, le malade ne prenait que 0 gr. 10 par jour.

On le met aujourd'hui au traitement discontinu à 2 comprimés par jour deux fois par semaine.

14-9-54 : Après trois mois de traitement discontinu, la guérison complète persiste. On essaie de tout arrêter.

21-12-54 : Revu aujourd'hui. Après deux mois d'interruption totale du traitement, la guérison persiste ; il reviendra se montrer au printemps.

OBSERVATION IV

S... Férhat, 34 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 37.745.)

Antécédents personnels : Nord-Africain en France depuis le 10 mars 1951.

L'affection actuelle a débuté en juillet 51 par l'apparition sur la tempe droite d'une tache érythémateuse de la surface d'une lentille qui augmente et se recouvre de squames. Ensuite, apparaissent des éléments érythémato-squameux au niveau de la joue droite, puis de la tempe et de la joue gauches, enfin au niveau du nez. Il a reçu, en décembre 1952, 6 muthanol qui ont fait diminuer les squames.

7-3-53 : Entrée dans le service.

Il s'agit de taches érythémateuses dont les plus grosses atteignent 5 cm. de diamètre, de couleur rose-violacé ; ces taches sont recouvertes de squames grisâtres très indurées, comme crétacées, craquelées par endroit, que la curette a de la difficulté à délivrer. On ne trouve pas de grosse atrophie cutanée. La répartition de ces lésions est symétrique ; elles ne sont ni douloureuses ni prurigineuses. Le malade reçoit 8 comprimés d'isoniazide par jour pendant un mois sans résultat.

Il reçoit également en vain du P.A.S., de l'A.C.T.H. et du bismuth. Seule la neige carbonique entraîne un décapage des lésions.

10-6-53 : Le malade est mis à la quinacrine : 30 cg. par jour. Après cinq jours de traitement, le malade, amélioré, demande à partir.

27-7-53 : Nouveau séjour. Récidive. Les taches érythémateuses ont réapparu, affectant la même topographie, recouvertes de squames épaisses, blanchâtres, légèrement suintantes. Traitement : neige carbonique + bismuth, sans grand effet.

28-10-53 : Le malade est mis à la nivaquine 12 comprimés par jour pendant trois jours. Après quatre jours à ces doses : asthénie, troubles digestifs, anorexie, douleurs coliques. Le malade tolérant mal le traitement, on dimi-

nue la dose à 3 comprimés par jour, mais on a déjà une amélioration certaine au point de vue cutanée.

Le malade quitte le service.

19-8-54 : Revu. Le malade signale avoir continué son traitement 20 jours après sa sortie. L'amélioration ne s'est pas poursuivie.

En mai 1954, il a refait spontanément une cure de nivaquine à 6 comprimés par jour pendant 20 jours qui n'a, dit-il, provoqué aucune amélioration. Depuis quelques temps il présentait de nouveaux éléments. On refait une série de 15 quimby qui, dit-il, a été chez lui le plus actif.

2-11-54 : La série de 15 quimby est terminée et elle n'a provoqué qu'une très minime amélioration, les quelques éléments jeunes se sont atténués, mais les éléments hyperkératosiques anciens n'ont guère changé.

La nivaquine n'ayant provoqué qu'une amélioration partielle et transitoire, on essaie l'isoniazide que le malade n'avait pris en octobre 1953 que quelques jours. Dose prescrite : 6 comprimés par jour pendant deux mois.

OBSERVATION V

Sœur A..., 71 ans. Consultante. (Obs. n° 39.705.)

Petite plaque érythémato-squameuse de 2 cm. sur 1 cm. datant de quatre ans et n'ayant pas été traitée jusqu'à maintenant.

25-5-54 : Biopsie : « lupus érythémateux ».

Mise à la nivaquine :

0 gr. 60 pendant 8 jours,

0 gr. 40 pendant 8 jours,

0 gr. 30 ensuite.

Reviendra dans quinze jours.

5-6-54 : Revue. Elle n'a eu que quatre jours de traitement à 0 gr. 60, puis a arrêté complètement car elle présentait d'importants troubles digestifs avec nausées, douleurs et pesanteurs gastriques. En outre, elle a présenté un jour, pendant une heure, des tremblements et une impression de lassitude générale très importante. Malgré ce traitement très court, on note une amélioration considérable aussi bien du point de vue subjectif qu'objectif : diminution de l'hyperkératose et atténuation de l'érythème.

Amélioration de 50 % environ.

On essaie de reprendre le traitement à 2 comprimés par jour.

19-6-54 : Revue. Il ne persiste qu'un léger érythème et l'amélioration peut se chiffrer aujourd'hui à 90 %.

Avec 0 gr. 20, aucun phénomène d'intolérance.

On continue 0 gr. 20 par jour pendant une semaine, puis 0 gr. 20 par jour trois fois par semaine.

3-7-54 : A cette dose, aucun malaise. On continue 0 gr. 20 par jour deux fois par semaine. Aujourd'hui, disparition totale des lésions ; guérison totale.

18-9-54 : Traitement mené comme prévu. La guérison est maintenue à 100 %. On ne note aujourd'hui aucun signe objectif à l'examen. La peau est pratiquement normale.

Toutefois, la sœur signale de temps en temps un léger prurit.

On essaie de tout arrêter.

22-10-54 : Revue après un mois d'interruption de traitement, la guérison s'est maintenue.

18-12-54 : Après trois mois d'interruption de tout traitement, tout va bien, il n'est réapparu ni lésion objective ni trouble subjectif.

OBSERVATION VI

Z... Constantin, 58 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 30.699.)

9-12-53 : Le malade entre dans le service avec un lupus érythémateux qui a débuté il y a un an et demi au niveau de la face et des membres supérieurs. Pas de traitement.

A l'examen :

Cuir chevelu : atrophie et pigmentation périphérique.

Au niveau de la face : un placard érythémateux couvre le nez, les joues, en remontant jusqu'aux tempes, les faces latérales du cou, avec un liseré d'hyperpigmentation à la périphérie et une atrophie centrale nette au niveau du nez dont la narine droite semble rougie.

Au niveau du pavillon des oreilles : hyperkératose avec squames caractéristiques.

Au niveau du cou, des épaules, des bras, lésions surtout atrophiques, se présentant comme de grandes plaques dépigmentées, rose pâle ou blanches, à contours réguliers limités par un liseré brun.

Au niveau des avant-bras et du dos des mains : placards érythémateux recouverts de squames peu typiques. Peau fissurée. Altération des ongles, bruns et cassants.

En somme : lupus érythémateux dont les lésions sont surtout atrophiques avec une hyperkératose très discrète.

A noter, par ailleurs, de multiples lésions de la plante des pieds qui gênent beaucoup la marche et des troubles de la pigmentation de la plante des pieds à rattacher au lupus.

Il est mis à la nivaquine :

0 gr. 60 pendant 2 jours,

0 gr. 30 pendant un jour.

13-12-53 : La dose a dû être diminuée étant donnée la diarrhée, on arrête la nivaquine. Clocher thermique à 39°5.

17-12-53 : La température est normale, la diarrhée a disparu, on reprend la nivaquine à 0 gr. 30, pour l'augmenter progressivement.

19-1-54 : Depuis qu'on a augmenté la dose à 6 comprimés, le malade se plaint à nouveau de diarrhée. On redescend à 4 comprimés, une amélioration nette semble se dessiner.

30-1-54 : Le malade sort amélioré par la nivaquine mais non guéri. Les lésions de la face vont très bien, celles des bras qui étaient fortement hyperkératosiques ne le sont plus que très discrètement. Surtout les clous cornés qu'il présentait dans les paumes des deux mains ont disparu spontanément et il ne reste que des lésions érythémato-squameuses peu intenses.

A la plante des pieds : nette amélioration. Le malade continuera la nivaquine à la dose de 0 gr. 50 et reviendra tous les quinze jours.

Nelson : 100 % positif.

16-2-54 : Revu. Depuis sa sortie, il a pris 5 comprimés par jour. Il va très bien : l'hyperkératose palmo-plantaire a presque complètement disparu ; ailleurs il présente surtout des lésions atrophiques et dépigmentées sauf aux avant-bras où il présente une très discrète hyperkératose localisée.

On continue à 0.gr. 40 par jour.

On se décide à faire un traitement spécifique. Comme on a maintenant acquis la preuve de l'excellente action de la nivaquine dans ce cas, on n'hésite pas, malgré la bivalence du produit à traiter la spécificité par le muthanol qui sur le lupus érythémateux stabilisera peut-être l'action de la nivaquine.

4-3-54 : Va bien. On continue la nivaquine à 0 gr. 30 par jour.

11-12-54 : Revu aujourd'hui après convocation. Après sa série de bismuth en février il était resté complètement guéri pendant huit mois. Il a fait une rechute il y a quinze jours. Actuellement, il présente surtout des lésions très squameuses aux avant-bras et des clous cornés à la paume des mains qui le gênent. Les lésions de la figure ont peu bougé, elles restent surtout cicatricielles et l'on note seulement une légère hyperkératose des oreilles.

On le remet aujourd'hui à un traitement mixte :

12 muthanol,

nivaquine : 5 comprimés pendant 7 jours,

4 comprimés pendant 3 semaines.

OBSERVATION VII

C... Victor, 34 ans. Consultant. (Obs. n° 39.702.)

18-9-54 : L'affection actuelle évolue depuis 27 mois.

Une série de 9 muthanol il y a deux ans, mal supportée, n'a pas provoqué d'amélioration.

Aujourd'hui, lupus érythémateux étendu avec aspect en vespertilio sur le nez et les pommettes, deux plaques étendues sur les joues et de petits élé-

ments sur le front et rétro-auriculaires. Les lésions sont surtout érythéma-teuses, squameuses et légèrement atrophiques.

Il présente par ailleurs des lésions discrètes à l'intérieur de la conque des deux oreilles.

Il est mis à la nivaquine :

0 gr. 50 pendant 5 jours,
0 gr. 40 pendant 10 jours,
puis 0 gr. 30 par jour.

2-10-54 : Après 14 jours de traitement, on note une légère amélioration. L'érythème est plus pâle, les éléments de petite taille sont presque totale-ment effacés. Le traitement a été bien supporté. On continue encore une semaine à 0 gr. 40. Il reviendra dans quinze jours.

16-10-54 : L'amélioration chez ce malade a été relativement lente mais continue progressivement, et depuis quinze jours elle a fait des progrès importants. Le traitement ayant été très bien toléré on remonte à 0 gr. 40 pendant quinze jours.

30-10-54 : Revu. Il a de nouveau fait des progrès, l'amélioration est sur-tout nette au niveau de la joue gauche, du nez, et du front. Seule la plaque de la pommette droite reste très érythémateuse. On continue le traitement qui est bien toléré à 0 gr. 40.

13-11-54 : Depuis le dernier examen, on note encore une légère améliora-tion, minime mais incontestable, qui peut être chiffrée aujourd'hui à 75 %.

27-11-54 : Depuis quinze jours, l'amélioration a continué à se dessiner plus nette que lors de la quinzaine précédente, il ne persiste plus qu'une plaque sur la pommette droite de la taille d'une pièce de 50 francs. L'érythème a considérablement diminué et on ne note à sa surface que quelques squa-mes, par ailleurs on trouve quelques squamules lenticulaires en avant du tragus droit et sur la pommette gauche, reposant sur un érythème très pâle. Le traitement est bien supporté à 0 gr. 40, on continue à cette dose pendant trois semaines.

18-12-54 : Dose très bien tolérée, l'amélioration continue. Il ne garde que des lésions érythémato-squameuses très discrètes sur la pommette droite, et qu'un minime squamule en avant du tragus gauche.

OBSERVATION VIII

R... Jeanne, 44 ans. Hospitalisée. (Obs. n° 38.960.)

L'affection actuelle a débuté il y a cinq ans par une croûte sur l'épaule droite puis une croûte et une plaque surélevée sur le menton. Disparition progressive et extension à la périphérie en laissant une cicatrice atrophique.

31-3-54 : Entrée dans le service.

Lésions de la région péribuccale :

A la périphérie, vers les narines, début d'une plaque surélevée recouverte d'hyperkératose et de squames ; disposition en arcs de cercle, autour de la commissure labiale droite. Un intervalle de peau saine isole un autre placard siégeant sur la branche horizontale gauche du maxillaire inférieur, de 1 cm. environ de large. Dans l'espace encerclé par les lésions : cicatrices achroniques légèrement grisâtres, atrophiques, et légèrement rétractiles. On retrouve les mêmes placards infiltrés et vigneux, sur la racine du nez, à l'angle interne de l'œil gauche et le milieu du front. Derrière l'oreille droite, les placards sont beaucoup moins importants, recouverts d'une croûte purulente.

31-3-54 : Biopsie : « lupus érythémateux » :

« Epiderme dépillé, kératosique, avec bouchons ostéo-folliculaires volumineux. Infiltrations modérées par nappes mais limitées, de types histo-monocytaires, parfois adhérents aux follicules pileux et grignotants la base de l'épiderme. De plus, grosses lésions des fibres élastiques qui apparaissent gonflées, fragmentées, sur de larges places. Pas de lésions vasculaires, mais présence de quelques dilatations vasculaires à aspect lympho-angiomateux.

Aspect en faveur du lupus érythémateux. Pas de signe évident de spécificité. »

8-4-54 : La malade est mise à la nivaquine 0 gr. 60 par jour + 2 vitascorbol 500.

24-4-54 : Nette amélioration des lésions péri-buccales.

27-4-54 : Elle sort nettement améliorée, elle continuera chez elle à prendre 0 gr. 30 de nivaquine par jour + 2 vitascorbol 500.

OBSERVATION IX

C... Nicole, 13 ans. Hospitalisée. (Obs. n° 39.529.)

Malade envoyée par le Docteur Vachon pour impétigo probable.

Antécédents personnels : Séjour au sanatorium de Chamonix à l'âge de 7 mois jusqu'à 4 ans.

L'affection actuelle remonte au début septembre. Dermatose siégeant à la face (joues et nez), et aux membres inférieurs à type de papules infectieuses, croûteuses en certains points, rappelant l'impétigo et déjà améliorées par la crème Dalibour et le Violet de Gentiane.

27-10-54 : Biopsie : « lupus érythémateux a minima avec un épiderme épaissi kératosique, infiltration du derme surtout périvasculaire, histiocyttaire et lymphocytaire, lésions conjonctives extrêmement discrètes, fragmentations des fibres collagènes et élastiques ».

On met l'enfant à la nivaquine à 3 comprimés par jour.

1-12-54 : Après un mois de traitement, à la nivaquine, 20 jours à 0 gr. 30 puis à 0 gr. 20, la malade est pratiquement guérie. On ne note que quelques squames kératiques et discrètes. L'amélioration est presque parfaite. Le traitement était très bien toléré. On continue à 0 gr. 15 par jour pendant un mois.

30-12-54 : La malade est revue aujourd'hui complètement guérie.

On continue pendant un mois un traitement discontinu : 1 comprimé $\frac{1}{2}$ deux fois par semaine, puis arrêt du traitement.

Elle reviendra se montrer dans deux mois.

OBSERVATION X

M... Lucie, 54 ans. Consultante. (Obs. n° 39.719.)

Depuis août dernier, apparition d'une lésion de type érythémato-squameux qui persiste depuis. Evolution par poussées, sans extension progressive, sans atrophie. Deux lésions, du volume d'un petit pois, de la joue droite et de l'angle interne de l'œil.

Amélioration temporaire par le stérogyl.

1-4-54 : La malade est mise à la nivaquine. Une biopsie confirme le lupus érythémateux.

22-4-54 : La malade a eu quinze jours de traitement : 4 jours à 0 gr. 60, puis 10 jours à 0 gr. 40.

Le traitement a été assez mal supporté : troubles de la vue, douleurs rétro-oculaires, troubles digestifs.

Les lésions sont améliorées. Disparition des éléments érythémateux mais il persiste une légère hyperkératose. On essaie de continuer à 0 gr. 20 en recommandant de prendre les comprimés au milieu des repas.

20-5-54 : A la dose de 2 comprimés par jour, la nivaquine est bien supportée. Il s'agissait vraisemblablement de troubles de l'accommodation.

Il ne persiste qu'une très discrète hyperkératose de la taille d'une tête d'épingle en verre.

La malade a arrêté son traitement depuis huit jours. Elle le reprend à un comprimé par jour pendant un mois, et reviendra nous voir.

OBSERVATION XI

M... Jean, 50 ans. Consultant. (Obs. n° 39.699.)

Antécédents personnels : Ce malade a déjà eu deux poussées de lupus érythémateux.

— Avril 1946, à la pointe du nez, soigné par muthanol : une série de 11 injections au rythme de deux par semaine. Disparition dès la troisième piqûre alors que les lésions duraient depuis un an et demi. Abscess de la fesse à la onzième piqûre, le malade reste guéri six ans.

— Avril 1952, sur l'aile droite du nez, guérison par deux applications de neige carbonique.

22-4-54 : Le malade se présente avec un tout petit lupus érythémateux situé sur le versant gauche du nez, de la taille d'une grosse lentille ; il s'agit d'une forme surtout congestive, superficielle, avec prédominance de l'érythème très discrètement squameux au centre, apparu depuis un mois et demi.

On met le malade à la nivaquine :

0 gr. 60 pendant 8 jours,

0 gr. 30 ensuite.

15-5-54 : Le malade est revu. Et il n'a malheureusement pas supporté la nivaquine qui a créé des vomissements importants. Il n'a eu que trois jours de traitement ; toutes les lésions sont bien améliorées. Il ne persiste qu'un léger érythème, ce qui est appréciable étant donnée la brièveté du traitement. On ne continue pas la nivaquine et on fait de la neige carbonique.

OBSERVATION XII

V... Noélie, 59 ans. Consultante. (Obs. n° 39.712.)

Lupus érythémateux datant de 9 ans, siégeant sur la face, avec une importante atrophie et une hyperkératose assez importante, l'érythème est assez discret.

Echec antérieur de nombreux traitements :

- neige carbonique,
- nicobion intra-veineux,
- quimby, etc...

Seul, le vitascorbol, 30 injections intra-veineuses de 0 gr. 50 par jour a provoqué une amélioration considérable aux dires de la malade. Disparition des lésions des oreilles et diminution considérable de l'hyperkératose, très importante antérieurement, paraît-il, de même qu'une disparition presque totale du prurit préexistant.

3-7-54 : La malade est mise à la nivaquine :

6 comprimés pendant 8 jours,

4 comprimés pendant 8 jours,

puis 3 comprimés pendant 30 jours.

14-12-54 : La malade donne de ses nouvelles par lettre. Elle a pris 6 comprimés par jour pendant un mois ; le médicament a été très bien toléré sans aucun malaise ; elle avait arrêté le traitement par suite d'une affection intercurrente (sinusite et hypertension). Par la suite, elle a refait une petite cure (2 tubes de nivaquine). Il est difficile d'estimer le résultat thérapeutique exact chez cette malade mais il semble excellent puisqu'elle nous écrit : « Mes plaques ne sont plus rouges, au toucher je ne ressens plus ces petits boutons entre ma peau, je suis très contente, et c'est merveilleux. » La malade ne peut revenir se montrer actuellement mais elle doit revenir fin janvier.

OBSERVATION XIII

P... Daniel, 27 ans. Consultant. (Obs. n° 39.700.)

22-12-53 : Malade présentant depuis deux ans des lésions hyperkératosiques localisées à la lèvre inférieure. Par ailleurs, aucun antécédent ni personnel ni familial.

Examen : plage d'hyperkératose adhérente occupant tout le tiers inférieur de la partie muqueuse de la lèvre inférieure. Le malade signale que parfois les squames d'hyperkératose se détachent et que la face inférieure de la croûte est parsemée de petits cônes cornés plongeant vers la profondeur. Autour de l'hyperkératose, on note un aspect très discrètement atrophique.

La biopsie confirme le lupus érythémateux.

Un traitement à l'isonazide en juillet 1953, de quinze jours, avait provoqué une légère amélioration. Un traitement à la vitamine B2 a été sans effet. La vaseline salicylée a eu une action temporaire symptomatique sur l'hyperkératose.

Le malade est mis à la nivaquine :

6 comprimés pendant 8 jours,

3 comprimés pendant 8 jours.

5-1-54 : Le malade signale qu'une amélioration a commencé à se dessiner huit jours après le début du traitement. Actuellement, les lésions sont très améliorées. L'hyperkératose est moins intense et surtout la surface est diminuée de moitié. On continue le traitement à la nivaquine qui est bien supportée à la dose de 3 comprimés par jour pendant 15 jours.

30-1-54 : Il n'a pas fait de progrès depuis la dernière consultation. Le traitement est bien toléré. On essaie d'augmenter à 4 comprimés.

27-2-54 : On note une légère amélioration, on essaie de passer à 5 comprimés par jour.

6-4-54 : Depuis un mois il a continué à 5 comprimés pendant 15 jours, puis 4 comprimés en raison de troubles digestifs. L'état est stationnaire. On a l'impression qu'on a obtenu de la nivaquine tout ce qu'elle pouvait donner, et qu'on ne progressera pas. L'amélioration peut se chiffrer à 50 % environ. On abandonne la nivaquine pour reprendre l'isonazide : 8 comprimés par jour.

11-5-54 : Nette amélioration, on continue l'isonazide.

3-8-54 : Il persiste des lésions hyperkératosiques de la lèvre inférieure, mais on a incontestablement gagné depuis le dernier examen. On continue l'isonazide.

OBSERVATION XIV

V... Pétrus, 44 ans. Consultant. (Obs. n° 39.707.)

19-6-54 : Deux plaques de lupus érythémateux.

— Une sur le nez, l'autre sur la partie gauche du menton apparue il y a deux ans. Traitement alors par la neige carbonique. L'élément du nez a disparu sous l'effet de cette thérapeutique et n'a jamais réapparu.

— L'élément du menton n'a pas réagi à cette thérapeutique.

Aujourd'hui, il présente une petite plaque de la grosseur d'une pièce de 10 francs, qui est très atrophique en son centre et qui, à la périphérie, présente une petite bordure érythémateuse légèrement saillante qui est très discrètement hyperkératosique.

En somme, lésions surtout érythémato-atrophiques.

Biopsie : « lupus érythémateux ».

Le malade est mis à la nivaquine :

0 gr. 60 ependant 8 jours,

0 gr. 30 ensuite.

3-7-54 : Le malade est revu après 15 jours de traitement ; il a noté une nette amélioration subjective (disparition de la sensation prurigineuse dès le troisième jour) et diminution de l'érythème après une semaine.

Aujourd'hui, on note déjà une amélioration considérable avec diminution de l'érythème et de la saillie du bourrelet périphérique que l'on peut chiffrer à 50 %.

On continue :

0 gr. 30 pendant une semaine,

0 gr. 20 ensuite.

Le malade signale que pendant la première semaine où il était à 0 gr. 60 il a présenté des céphalées avec vertiges ébrieux, troubles visuels, gêne pour lire le journal, et impression de fatigue générale. Tous ces signes ont disparu quand le malade est passé à 0 gr. 30.

13-12-54 : Revu aujourd'hui après convocation.

Il a repris en juillet :

pendant deux semaines : 3 comprimés,

puis pendant quinze jours : 2 comprimés,

et pendant 8 jours : 1 comprimé.

A la fin de ce traitement, il avait obtenu une assez grosse amélioration. Le malade n'a pas été revu à ce moment, mais il semble que l'amélioration était environ de 75 %. Il est resté stabilisé pendant deux à trois mois et depuis un mois environ il a rechuté.

Actuellement, on note une bordure érythémateuse très peu squameuse mais légèrement saillante, on essaie de faire deux séances de neige carbonique.

8-1-55 : Revu aujourd'hui. Légèrement amélioré par la neige, mais la bordure reste érythémateuse et saillante, on fera encore une ou deux séances.

OBSERVATION XV

B... Henri, 39 ans. Consultant. (Obs. n° 39.718.)

Le début remonte à un an environ : petit lupus érythémateux, à petits éléments sur l'oreille, les pommettes, le cou, et les tempes. Il a été confirmé par biopsie.

En septembre, il a eu deux applications de neige carbonique qui avaient amélioré les lésions, mais celles-ci étaient revenues quinze jours après.

28-9-53 : Le malade est mis à la nivaquine :

6 comprimés pendant 8 jours.

3 comprimés pendant 8 jours.

12-12-53 : Les lésions ont complètement disparu. On trouve une petite tache légèrement kératosique à la racine de l'antitragus gauche. Le traitement a bien été supporté. Il signale quelques céphalées qui ont duré deux à trois jours. On continue en persévérant avec :

2 comprimés par jour pendant 8 jours,

1 comprimé par jour pendant 8 jours.

30-1-54 : Le malade a terminé son traitement le 18-12-53 et a tout arrêté depuis. Il est complètement guéri. L'hyperkératose de l'oreille n'existe plus. Le traitement, qui a été bien toléré, est arrêté depuis un mois sans récurrence.

20-2-54 : Revu. Va très bien. Il y a maintenant plus de deux mois que le traitement est arrêté.

20-3-54 : Résultat excellent. Plus aucune lésion, après trois mois d'arrêt.

15-5-54 : Après quatre mois de guérison totale, rechute. On note aujourd'hui 3 petits éléments nouveaux surtout érythémateux, l'un à 1 cm. sous l'oreille droite, le deuxième sur la pommette gauche, et le troisième dans la région précarotidienne gauche.

On le remet à la nivaquine :

6 comprimés pendant 4 jours,

4 comprimés pendant 4 jours,

3 comprimés ensuite.

19-6-54 : Revu. L'élément de la pommette gauche a disparu complètement, celui du cou est très amélioré. Il ne persiste qu'une petite lésion érythémateuse de la taille d'une tête d'épingle en verre. Sous l'oreille, il persiste un élément encore assez important.

On le remet à un traitement discontinu pendant un mois :

3 comprimés par jour deux fois par semaine.

24-7-54 : Il ne persiste qu'une petite lésion érythémateuse et très discrètement hyperphératosique de la taille d'une grosse lentille en avant du lobule de l'oreille droite. On continue pendant un mois 2 comprimés par jour deux fois par semaine.

7-9-54 : Pendant les vacances, le malade est resté stabilisé. Il a suspendu le traitement pendant 15 jours ; de nouveaux éléments, de la grosseur d'un pois, l'un sur la partie gauche du cou, l'autre devant le lobule de l'oreille droite, ont réapparû. On essaie une série de 12 quimby pour consolider le résultat.

19-10-54 : Le malade est revu complètement guéri. Les deux petits éléments résiduels ont disparu après la sixième injection de quimby.

OBSERVATION XVI

Sœur J..., 32 ans. Consultante. (Obs. n° 39.710.)

La malade vient pour un lupus érythémateux apparu en 1944. A cette époque elle a été soignée par de la neige carbonique, du bismuth, du calcium et du stérogyl. Cette association semble avoir donné une rémission passagère.

Depuis 1947, la malade a présenté sans arrêt de petites lésions et de nouveaux traitements au bismuth ne semblent pas avoir donné d'amélioration. La neige qui a été de nouveau essayée n'a donné qu'une très légère amélioration.

9-9-54 : On note de multiples petits éléments (une quinzaine en tout) variant de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une pièce de 1 franc, érythémateuse et légèrement squameuse. Cette hyperkératose est très adhérente, les deux plus grands éléments sont situés l'un au niveau de la queue du sourcil droit, l'autre à la face interne gauche de la racine du nez. En outre, à la pointe du nez, des lésions surtout cicatricielles et atrophiques voisinent avec une petite cicatrice légèrement atrophique et pigmentée.

On met la malade à la nivaquine :

4 comprimés pendant 8 jours,

3 comprimés ensuite.

25-9-54 : Revue. Après seulement quinze jours de traitement, la malade est complètement transformée. Il ne reste que deux ou trois lésions de petite taille très discrètement squameuses sur les joues, les plus grosses lésions ont disparu. Le traitement a été très bien toléré. Aucun incident. Il est à noter que l'amélioration a commencé à la fin de la première semaine de traitement.

Cette malade retournant définitivement à Alger, on lui prescrit un traitement d'entretien à 3 comprimés par jour, pendant un mois, puis 2 comprimés trois fois par semaine pendant un à deux mois. On l'adresse au Docteur Lefranc, qui l'avait adressée au Professeur Gaté, et qui la surveillera.

16-12-54 : La sœur donne aujourd'hui de ses nouvelles par lettre. Elle va très bien, est complètement guérie. Guérison maintenue depuis deux mois, par un traitement discontinu. On conseille de continuer 0 gr. 20 deux fois par semaine pendant un mois puis de tout arrêter.

OBSERVATION XVII

R... Abdalal. Consultant. (Obs. n° 39.701.)

22-5-54 : Malade présentant deux placards de lupus érythémateux.

— L'un sur la face gauche du nez, de la taille d'une pièce de 10 francs,

— L'autre sur la face droite du nez, de la taille d'une lentille.

A noter des cicatrices à la racine du nez et sur la tempe droite vraisemblablement de lésions analogues anciennes. Les lésions évolutives sont peu érythémateuses mais surtout hyperkératosiques. Plaque unique d'hyperkératose, adhérente avec quelques prolongements cunéiformes.

Le malade est mis à la nivaquine :

6 comprimés pendant 8 jours,

4 comprimés pendant 8 jours,

3 comprimés ensuite.

5-6-54 : Le malade a suivi normalement son traitement. On ne note cependant pas une amélioration importante. La tolérance a été bonne. On continue 4 comprimés par jour et le malade reviendra se montrer dans quinze jours.

19-6-54 : Après deux semaines, on note une amélioration qui sans être spectaculaire est néanmoins indiscutable et qui peut se chiffrer à 40 % environ. Très bonne tolérance. On continue à 4 comprimés par jour.

3-7-54 : Amélioration indiscutable : diminution de l'hyperkératose. Amélioration évaluée à 75 %. Tolérance excellente. On continue 3 comprimés par jour pendant trois semaines.

OBSERVATION XVIII

H... Marguerite, 44 ans. Consultante. (Obs. n° 39.706.)

29-5-54 : La malade est vue pour une petite plaque de lupus érythémateux de la taille d'une pièce de 10 francs apparue depuis 18 mois environ.

Lésion surtout érythémateuse, légèrement saillante, discrètement squameuse, avec, à la partie inférieure, une zone lenticulaire nettement atrophique, située sur la partie gauche de la pointe du nez.

La malade est mise à la nivaquine :

0 gr. 60 pendant 8 jours,

0 gr. 40 pendant 8 jours,

0 gr. 30 ensuite.

26-6-54 : La malade a pris pendant quatre jours 6 comprimés par jour, mais a présenté des troubles digestifs importants avec vents et des vertiges. Elle a diminué la dose à 3 comprimés.

Elle signale qu'une amélioration s'est dessinée dès le quatrième jour avec diminution de l'érythème et de l'aspect saillant.

Aujourd'hui, disparition presque totale de l'érythème, on note de l'hyperkératose, mais seulement un très léger aspect atrophique. On continue la dose à 3 comprimés par jour tous les deux jours pendant un mois.

24-7-54 : L'amélioration persiste. On ne note que quelques télangiectasies. L'amélioration peut être chiffrée à 95 %. La malade, malgré les doses discontinues, se plaint de quelques troubles digestifs, aussi on arrête la nivaquine pour consolider son effet par une série de 12 quimby.

11-12-54 : Revue. La malade a fait faire sa série de quimby en juillet et août. Ce traitement a consolidé le résultat de la nivaquine. Actuellement, il ne persiste sur le nez qu'une minime cicatrice avec, au centre, une toute petite zone lenticulaire de 2 mm. de diamètre, érythémateuse, légèrement télangiectasique. On peut considérer la stabilisation comme satisfaisante. On arrête tout traitement, et on reverra la malade au printemps.

OBSERVATION XIX

T... Georges, 28 ans. Consultant. (Obs. n° 39.559.)

26-10-54 : Malade envoyé par le Docteur Payan, pour deux plaques érythémato-squameuses et atrophiques, l'une siégeant devant le lobule de l'oreille gauche, l'autre sur la face postérieure du bras gauche.

On note une atrophie centrale importante autour des squames très adhérentes, et sur la joue, à la périphérie, un petit bourrelet est légèrement saillant.

La lésion de la joue est de la taille d'une pièce de 10 francs, celle du bras de la taille d'une pièce de 1 franc.

Une biopsie confirme le diagnostic du lupus érythémateux.

Le malade est mis à la nivaquine :

- 5 comprimés par jour pendant 3 jours,
- 4 comprimés pendant 10 jours,
- 3 comprimés ensuite.

9-11-54 : Le traitement aux doses prescrites a été bien supporté. On note au niveau de la joue déjà une légère amélioration, l'érythème est plus pâle, l'hyperkératose est discrète, le bourrelet périphérique est moins saillant. L'amélioration est certaine. On continue à 3 comprimés par jour.

30-11-54 : Revu. L'amélioration a continué mais est assez lente. Elle peut être chiffrée aujourd'hui à 40 % environ. Le traitement a été bien supporté, on essaie d'augmenter un peu la dose, on passe à 4 comprimés par jour.

OBSERVATION XX

T... Joseph, 46 ans. Consultant. (Obs. n° 39.703.)

18-9-54 : Malade présentant une petite plaque érythémateuse du cuir chevelu de 3 cm. de long sur 1 cm. $\frac{1}{2}$ de large avec une desquamation très minime et un aspect légèrement atrophique. Une biopsie a confirmé le lupus érythémateux.

Le malade est mis à la nivaquine :

0 gr. 40 pendant 8 jours,

0 gr. 30 ensuite.

28-10-54 : Revu aujourd'hui. Le malade a fait le traitement comme il a été prescrit ; ce traitement a été très bien supporté et l'on note une très nette amélioration ; il n'y a plus de squames et l'érythème sans avoir complètement disparu est beaucoup plus pâle. L'amélioration est difficile à chiffrer au niveau du cuir chevelu mais semble estimable à 40 %. On continue 0 gr. 30 tous les deux jours pendant un mois.

OBSERVATION XXI

B... Andrée, 45 ans. Consultante. (Obs. n° 10.005.)

Antécédents personnels : Furonculose en 1936.

Spécificité ancienne, longuement et régulièrement traitée par le bismuth.

27-12-52 : La malade revient nous voir pour une lésion siégeant à la joue gauche, qui remonterait à sept ou huit mois, de teinte rosée, un peu saillante, ayant les dimensions d'une grosse tête d'épingle en verre, nettement infiltrée au toucher. A la vitropression, infiltration certaine mais un peu irrégulière. Au-dessus de cette première lésion on en voit une autre de même caractère mais beaucoup plus petite. On fera un traitement d'épreuve au bismuth.

27-1-53 : La malade revient avec un début de stomatite bismuthique. Les lésions du visage n'ont pas sensiblement diminué. Rien de net à la vitropression. Il semble s'agir de deux points de lupus érythémateux.

Nelson positif, à 91 %.

18-4-53 : Des deux lésions de la joue, l'une a complètement disparu par la neige carbonique. Il en reste une plus petite que l'on continuera de traiter que par la neige. Le Nelson restant positif à 91 %, on reprend le traitement par le quimby en raison de la stomatite antérieure.

23-11-54 : La malade revient avec un lupus érythémateux sur le nez et les joues.

On la met à la nivaquine :

0 gr. 40 pendant 10 jours,

0 gr. 30 ensuite.

Le traitement au bismuth n'ayant, dans le passé, provoqué aucune amélioration du lupus, on essaie la nivaquine et en cas de résultat favorable on pourra admettre son action malgré l'administration en même temps d'une série de muthanol dirigée contre sa spécificité, le moment étant venu de reprendre ce traitement antispécifique.

Elle présente aujourd'hui deux petites lésions de la taille d'un gros pois l'un sur le nez, l'autre sur la pommette droite.

8-1-55 : La malade n'a pris que 20 comprimés de nivaquine. Le lupus érythémateux a disparu, la malade a fait au cours de la dernière série de bismuth une stomatite actuellement guérie et qui ne se traduit que par une pigmentation de la muqueuse.

Cette malade a été revue aujourd'hui et son histoire est extrêmement intéressante. En effet, il faut noter chez elle que :

— Par le passé, le bismuth avait été totalement inefficace sur son lupus érythémateux.

— La nivaquine a été mal supportée, semble-t-il, avec troubles digestifs et céphalées, si bien que cette malade n'a pris de la nivaquine qu'une semaine, à 3 comprimés par jour d'abord, puis deux, enfin elle a tout arrêté sans même avoir l'idée de nous consulter.

— Par ailleurs, elle n'a pas répondu à une convocation envoyée milieu décembre.

— Cependant, elle a continué la série de bismuth et a d'ailleurs fait une stomatite bismuthique. Or, son lupus érythémateux, d'après ses dires, a complètement disparu, non pas immédiatement après la nivaquine, mais environ un mois après, c'est-à-dire au cours de la série de bismuth.

— Il semble donc que, chez elle, le bref traitement à la nivaquine ait agi, en mordant l'action du bismuth qui seul eût été vraisemblablement inefficace, comme au cours des séries précédentes.

OBSERVATION XXII

R... Gilbert, 26 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 38.887.)

Malade envoyé par le Docteur Boudret, pour lupus érythémateux.

Antécédents personnels : Scarlatine à 20 ans, compliquée d'une néphrite aiguë qui a bien guéri.

Il est très sensible aux piqures de taon.

L'histoire actuelle a commencé il y a quatre ans par des poussées successives d'éléments érythémateux, prurigineux, centrés par un îlot hyperkératosique qui s'étend progressivement. Puis la croûte tombe laissant une cicatrice rétractile, atrophique. L'évolution depuis l'apparition de l'érythème jusqu'à la formation de la cicatrice dure quinze jours en moyenne.

Depuis l'été dernier, il n'y a plus de rémission ; sur un fond continu il y a pourtant des poussées plus aiguës.

Il est vu en décembre 53 par son médecin pour des « piqûres de taon, qui ne guérissent pas » : il constate les lésions et fait le diagnostic de lupus érythémateux et met le malade à la cortisone, obtenant ainsi une grande amélioration.

1-2-54 : La suppression de la cortisone entraîne une rechute immédiate. Il présentait une grosse rate, un gros foie, et une température avec des clochers à 39°. On reprend la cortisone le 28-2-54, suivie d'une chute de la température. Le malade n'avait jamais eu de température avant le traitement à la cortisone ni avant l'arrêt de ce traitement.

5-3-54 : Entré dans le service, le malade est en assez bon état général ; il présente un peu d'albumine dans les urines et une température à 36°5.

Examen local : dans la région oculo-nasale, plaques érythémateuses avec une peau épaissie, cartonnée surtout à droite. Sur ces plaques, quelques lésions en relief sont centrées par des croûtes. Desquamation sur toute la plaque ; œdème sous-palpébral ; cicatrices atrophiques.

9-3-54 : Le malade est mis à la nivaquine à 6 comprimés par jour.

14-3-54 : Mauvaise tolérance, on baisse à 3 comprimés par jour.

Résultat de la biopsie : « lupus érythémateux avec kératose péripapillaire. Infiltration en amas, mal limitée, parfois adhérente aux annexes ou grignotant l'épiderme. Prédominance lymphocytaire ».

16-4-54 : Un traitement à la nivaquine à la dose de 0 gr. 40 (une dose supérieure n'ayant pas été tolérée par l'estomac) a été un échec complet. Aucune modification des lésions. En raison de la cuti très fortement positive on essaie l'isonazide à la dose de 8 comprimés par jour, traitement que le malade continuera chez lui.

29-5-54 : Revu. Le nez est légèrement amélioré mais les lésions des pommettes sont inchangées et gardent toujours ce caractère infiltré et œdémateux.

En outre, le malade a été piqué il y a quatre jours par un taon, et il présente sur le bras une importante lésion inflammatoire avec, au centre, une petite lésion de caractère nettement nécrotique. On demande au malade de se procurer des taons savoyards, pour en faire un broyat en vue de pratiquer des tests.

En attendant, on continue l'isonazide.

OBSERVATION XXIII

P... François, 52 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 39.697.)

Malade venant du service du Docteur Vachon, sur les conseils du Docteur Colomb, pour lupus érythémateux.

Antécédents personnels : En 1922, chancre syphilitique, traité jusqu'en 1950 par le Docteur Duverne, qui le considère comme guéri.

Affection actuelle :

Hospitalisé dans le service du Docteur Vachon, pour une affection gastrique : ulcus gastrique actuellement cicatrisé, le malade se plaint par ailleurs de douleurs rhumatismales au niveau de la colonne, entre les deux omoplates, et dans le bras gauche.

Au point de vue dermatologique : depuis six ans, apparition sur le visage de plaques érythémato-squameuses légèrement atrophiques, sans aucun prurit ; œdème disparaissant à la vitropression.

Actuellement, les lésions sont disséminées :

- Derrière l'oreille gauche,
- Le long de la branche gauche du maxillaire inférieur,
- Sur le menton,
- Sur la lèvre supérieure, et sur le nez,
- Sur les pommettes et les paupières gauches,
- Enfin, une grande plaque sur le front.

13-12-54 : Ce malade présentait, il y a dix jours, des lésions érythémato-squameuses diffuses du front, du nez, des pommettes, et des régions rétro-auriculaires, à la surface desquelles on notait quelques éléments folliculaires. En outre, il présentait une légère kérato-conjonctivite si bien que l'on hésitait avec une acné rosacée, mais on était frappé par les localisations anormales et en particulier rétro-auriculaires. La biopsie a répondu : « lupus érythémateux typique ».

Mais toutefois un traitement à la tifomycine a provoqué une amélioration nette au niveau de la peau et une disparition de la kérato-conjonctivite. Il semble qu'il s'agisse d'un lupus érythémateux développé sur un terrain d'acné rosacée.

On le met à la nivaquine 4 comprimés par jour et il reviendra se montrer dans un mois.

8-1-55 : Le malade est revu. Il a pris régulièrement pendant un mois 4 comprimés par jour de nivaquine qui ont été bien tolérés, cependant il signale une asthénie assez importante.

L'amélioration est nette sur le nez, il ne persiste que quelques lésions discrètes légèrement squameuses, de même derrière les oreilles. Sur le front, persistent des éléments papulo-squameux et on a toujours l'impression que ce malade a une intrication d'un élément rosaciforme et de lupus érythémateux.

Le premier traitement à la tifomycine avait nettoyé le facteur rosacé et en particulier la kératite, la nivaquine a amélioré le lupus érythémateux et l'on a l'impression que les lésions qui persistent sont autant acné rosacée que lupus érythémateux. On continue la nivaquine pendant trois semaines et on envisagera ensuite une nouvelle cure de tifomycine soit isolée soit associée à la nivaquine.

OBSERVATION XXIV

M... Brutus, 57 ans. Hospitalisé. (Obs. n° 39.746.)

Envoyé à la consultation par le Docteur Goldmann pour le diagnostic de l'affection dermatologique que présente ce malade.

Antécédents personnels : Gazé en 1914. Paludisme.

Affection actuelle :

Il y a deux mois, apparition au-dessus de l'oreille gauche d'une petite tache érythémateuse, légèrement squameuse, et prurigineuse. Le malade est d'abord traité par son médecin d'usine mais aucune amélioration n'est constatée ; au contraire, les lésions s'étendent progressivement à tout le visage. Son médecin lui prescrit alors des pansements à l'eau Dalibour et au dermo-chrome Chauvin. Ce traitement favorise la desquamation mais ne fait pas régresser les taches érythémateuses. Le malade vient alors à la consultation.

20-12-54 : Le malade entre dans le service avec des lésions érythémato-squameuses, disparaissant à la vitropression, à caractère légèrement atrophique. Les localisations sont assez disparates, quelques lésions sur le front, avec prédominance sur l'hémiface gauche et la moitié correspondante du cou, également sur le nez, la pommette, et la partie inférieure de la joue droite. Il n'y a pas d'autre lésion sur le reste du corps.

21-12-54 : Le malade est mis à la nivaquine.

31-12-54 : Après dix jours de traitement à doses progressives : 0 gr. 20 - 0 gr. 30 - 0 gr. 40, - 0 gr. 50- puis 0 gr. 60, bien tolérées, on note déjà une amélioration considérable avec diminution de l'érythème. Il est remarquable de noter que cette amélioration a commencé à se manifester dès le quatrième et cinquième jour du traitement. La biopsie a confirmé le lupus érythémateux.

5-1-55 : Au quinzième jour du traitement l'amélioration continue, il ne persiste qu'un érythème assez pâle.

Le traitement est très bien supporté, aucun trouble digestif ni général.

12-1-55 : Après trois semaines de traitement le malade sort aujourd'hui guéri. Il continuera :

0 gr. 30 pendant 15 jours,

puis 0 gr. 30 trois fois par semaine, pendant 15 jours.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

L'impression générale qui se dégage de ces 24 malades suivis au cours des 18 derniers mois est très encourageante. La nivaquine semble pouvoir se classer en tête de toutes les thérapeutiques connues du lupus érythémateux pour le moment.

Nous envisagerons successivement les différents chapitres :

- Etude des résultats obtenus.
 - Conduite du traitement.
 - Rapidité d'action.
 - Tolérance du produit.
 - Nécessité d'un traitement d'entretien.
 - Mode d'action.
 - Place dans la thérapeutique du lupus érythémateux.
-

ÉTUDE DES RÉSULTATS OBTENUS

Nous pouvons classer cliniquement ces malades d'après la forme de leurs lésions ; ainsi nous constatons que nous avons eu affaire avec :

- un seul cas de lupus érythémateux subaigu.
- une forme à prédominance atrophique.
- sept formes hyperkératosiques dont une strictement localisée à la muqueuse des lèvres.
- trois formes congestives superficielles.
- douze formes érythémato-squameuses classiques dont une à disposition circinée ayant fait soulever le diagnostic différentiel avec une syphilis tertiaire.

Plus de la moitié (14 sur 24) avaient résisté aux thérapeutiques classiques antérieurement prescrites ou n'avaient été améliorés que transitoirement par elles.

Toutes les fois où nous avons pu faire une biopsie, nous avons pratiqué un examen histologique pour confirmer l'aspect clinique des lésions.

— **11 de nos malades** ont obtenu une **guérison complète** avec disparition des manifestations objectives et subjectives. Tous ne présentaient pas le même type de lésion :

- 4 offraient une forme hyperkératosique,
- 6 offraient une forme érythémato-squameuse,
- 1 offrait une forme congestive.

Les formes érythémateuses et hyperkératosiques nous semblent donc être les plus sensibles à cette thérapeutique. L'ancienneté des lésions est très variable suivant les cas, puisqu'elle se répartit sur 25 ans : 24 ans - 9 ans - récent - 4 ans - récent - 9 ans - 2 ans - 10 ans - 2 ans - 1 an - 2 mois.

Le temps nécessaire pour arriver à la guérison totale est assez constant. Chez les malades qui ont obtenu par ce traitement une guérison complète, nous avons commencé à voir se dessiner une franche amélioration à partir des cinquième ou septième jour. Graduellement, l'amélioration a progressé avec la diminution de l'érythème, la disparition des squames ou l'atténuation de l'hyperkératose en même temps que les signes subjectifs ont baissé d'intensité. Dans deux cas (obs. 15 et 21) nous avons constaté un blanchiment des lésions en quinze jours ; dans la majorité des autres cas nous estimons nécessaire un délai de traitement de 4 ou 6 et parfois 8 semaines pour obtenir un résultat parfait.

Nous avons constaté 3 rechutes chez nos malades guéris; chez deux d'entre eux la rechute se produisit 10 jours après l'arrêt de la nivaquine alors que dans l'autre cas la guérison persista 4 mois après la fin de la thérapeutique. Aussitôt, nous avons repris le traitement antérieur qui, de nouveau, nous a donné une guérison complète.

— Nous n'avons **pas pu considérer comme complètement guéris trois malades** qui ont présenté initialement des lésions de type érythémato-squameux mais qui présentaient encore, la dernière fois où nous les avons examinés soit une discrète lésion érythémato-squameuse de la pommette droite soit une discrète hyperkératose de la taille d'une tête d'épingle sur la joue, soit un très léger érythème.

Les lésions étaient apparues pour la première fois il y a deux ans, un an, et six ans.

Nous avons obtenu ces résultats encore très encourageants dans des délais variant de un mois à trois mois. Nous n'avons constaté aucune rechute.

— **Trois autres malades** n'ont pas retiré le même bénéfice que les précédents de leur cure de nivaquine, mais cependant furent bien améliorés (**75 % environ**), gardant une plaque érythémateuse, ou bien un bourrelet érythémateux. Ces résultats furent obtenus en un mois et six semaines mais sur trois malades deux rechutèrent : l'un trois mois, l'autre huit mois après l'arrêt de la thérapeutique. Après la reprise du médicament, l'amélioration fut plus lente à se reproduire et nous avons alors associé à la nivaquine :

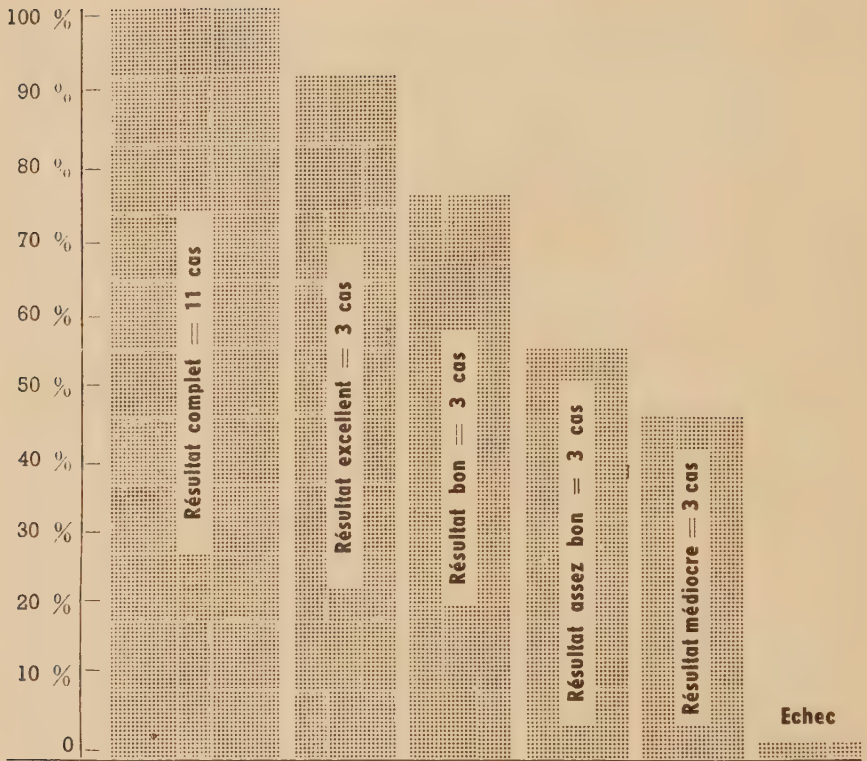
- du bismuth pour le premier qui était un ancien spécifique, dans l'espoir à la fois de traiter sa spécificité et de consolider les lésions de son lupus ;
- de la neige carbonique pour le second dans le but d'améliorer le bourrelet érythémateux persistant.
- Deux autres de nos malades, présentant, l'un des lésions de type érythémato-squameux, l'autre hyperkératosique, n'ont pu être améliorés qu'à **60 % environ**. Leurs lésions remontaient à 5 ans et 3 ans, elles furent plus longues à être améliorées par la thérapeutique ; après un mois de traitement les lésions bien qu'atténuées persistaient. Nous avons eu l'impression d'atteindre un plafond que nous ne pourrions pas dépasser en prolongeant indéfiniment la nivaquine seule ; aussi lui avons-nous adjoint de l'isoniazide.

Trois autres malades, vus dernièrement à notre consultation pour des lésions récentes de type érythémateux et congestif, ont été améliorés environ de 40 %, la dernière fois où nous avons pu les examiner. Il semble que nous manquions de recul pour donner plus de poids à ces observations trop récentes.

Enfin, un seul cas a été considéré comme un échec complet (obs. 22). Il s'agissait d'une forme subaiguë. Le malade a présenté une intolérance digestive qui nous obligea à interrompre ce traitement à la nivaquine.

Essayons de résumer par quelques chiffres l'impression qui se dégage de l'étude de ces 24 observations.

Résultat complet (100 %)	11
Résultat excellent (90 %)	3
Résultat bon (75 %)	3
Résultat assez bon (60 %)	3
Résultat médiocre (40 %)	3
Echec	1



Les résultats rapportés par Page, et Sawicky sont à peu près superposables à ceux que nous avons obtenus.

Page, sur 18 cas, a obtenu :

- 8 résultats excellents,
- 6 résultats bons,
- 3 légères améliorations,
- 1 échec absolu.

Sawicky, sur 30 malades, cite :

- 21 malades très améliorés, dont 6 totalement,
- 6 rechutes pendant ou après traitement,
- 3 échecs absolus.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Nous avons utilisé la nivaquine uniquement sous la forme de comprimés dosés à 0 gr. 10, en répartissant les prises au cours de la journée et en recommandant aux malades de les prendre au milieu des **repas**, de préférence **riches en hydrates de carbone**, afin de diminuer les risques de troubles digestifs.

Aux premiers malades que nous avons mis en traitement par la nivaquine, nous avons administré, comme Grupper le préconisait au début, des **doses d'attaque massives** :

1 gr. 20 par jour pendant 3 jours,
0 gr. 80 par jour pendant 3 jours,
0 gr. 60 par jour ensuite.

Notre premier malade (obs. 2) a parfaitement supporté de telles doses et en a retiré d'ailleurs une guérison complète et rapide. Un autre malade (obs. 4) accusa après trois jours de traitement à 1 gr. 20 des troubles digestifs, de l'anorexie et des douleurs coliques qui nous ont obligé de diminuer ces doses journalières jusqu'à 0 gr. 30, pour être bien tolérées.

Rapidement, nous avons abandonné les fortes « doses de charge », pour nous contenter de la dose de :

0 gr. 60 par jour pendant une semaine,
puis 0 gr. 30 durant une à huit semaines.

Ainsi, nous avons diminué les risques d'accidents de surdosage. A cette dose d'attaque la nivaquine a été, en règle générale, bien tolérée ; cependant, l'apparition de quelques troubles nous a parfois obligés à ne pas maintenir une telle posologie durant les sept jours prévus et à la diminuer à 0 gr. 40 ou même 0 gr. 30.

Actuellement, nous avons renoncé à commencer le traitement par des doses élevées et d'emblée nous prescrivons aux malades une **dose voisine du seuil de tolérance**, c'est-à-dire 4 comprimés par jour. Il nous a semblé que les résultats étaient peut-être légèrement plus lents, mais que les risques d'intolérance étaient ainsi fortement diminués.

Même, dans certains cas où nous redoutions des risques d'intolérance ou encore lors de la reprise d'un traitement chez un malade qui avait antérieurement mal supporté la nivaquine, nous avons employé la technique inverse ; nous commençons par des doses faibles : 0 gr. 20 ou 0 gr. 30 puis nous augmentons progressivement, en tâtant ainsi la susceptibilité du malade aux médicaments, jusqu'à 0 gr. 50 ou 0 gr. 60 ; puis nous diminuons ultérieurement les doses lorsque le résultat thérapeutique a été obtenu.

La poursuite d'un traitement à la nivaquine ne semble pas pouvoir se conformer à des règles bien précises. La posologie reste avant tout fonction des améliorations cliniques et des intolérances passagères. Nous avons toujours recherché à utiliser la dose minimum active pour nous mettre à l'abri des intolérances toujours possibles puisque le traitement doit être prolongé d'une **façon continue** souvent plusieurs semaines et même plusieurs mois. Après la stabilisation de l'amélioration, il est recommandé de ne pas interrompre brutalement la nivaquine mais d'instaurer pendant un mois un **traitement discontinu** avec 0 gr. 20 par jour, trois fois puis deux fois seulement par semaine.

La durée du traitement est très variable et sera fonction surtout des résultats cliniques. Quelle est donc la rapidité d'action de la nivaquine ?

RAPIDITÉ D'ACTION

La rapidité d'action de la nivaquine et des antipaludiques de synthèse en général sur les lésions du lupus érythémateux chronique représente le caractère dominant de cette thérapeutique. Elle signe leur action certaine et explique leur succès, alors que de nombreuses médications utilisées antérieurement n'apportaient que des résultats souvent imparfaits.

Ce trait dominant du traitement par les antipaludiques de synthèse fut signalé par les premiers auteurs qui les ont utilisés : Grupper parle de la disparition spectaculaire des lésions avec la chloroquine ; Wells précise : « L'atébrine donne une amélioration vers la quatrième semaine. Il semble inutile de poursuivre le traitement plus d'un mois s'il n'a montré aucune efficacité. » J.C. Shee signale aussi d'importantes améliorations en quatre semaines.

Nous avons retrouvé cette même caractéristique au cours de nos observations. **Dans les 8 ou 10 premiers jours** du traitement les malades ont noté une amélioration considérable de leurs lésions, aussi bien dans les formes congestives superficielles que très hyperkératosiques. Dans les jours qui suivent, l'amélioration clinique se poursuit : l'érythème s'estompe, les squames disparaissent et l'hyperkératose s'atténue pour laisser place à une cicatrice souvent minime. Ce stade a été ordinairement atteint après un traitement de 4 ou 6 semaines en moyenne.

L'action est progressive avec le temps, mais malheureusement l'évolution ne se poursuit pas constamment jusqu'à une guérison complète. Il nous a semblé que suivant les sujets nous arrivions à **un plafond** au delà duquel la prolongation du traitement ne don-

nait plus d'amélioration mais simplement assurait une stabilisation au stade acquis.

Après arrêt de la nivaquine, 6 malades sont revenus nous consulter pour des récives de leurs lésions. La reprise du traitement aux doses antérieures ou à des doses progressivement croissantes, si nous avons craint des phénomènes d'intolérance, a été suivie rapidement d'une nouvelle amélioration qui se limitait **toujours au plafond précédemment atteint.**

La rapidité d'action de la nivaquine nous semble l'un des points sur lequel il convient d'insister le plus ; c'est pourquoi, si au cours d'un traitement correctement conduit avec bonne tolérance du produit, on ne note aucune amélioration au bout d'un mois il semble fort improbable que l'on puisse en espérer une ultérieurement et il est inutile de prolonger au delà l'essai thérapeutique. Ces cas sont d'ailleurs exceptionnels puisque, sur nos 24 observations, une seule, celle du lupus érythémateux subaigu, n'a retiré absolument aucun bénéfice de la thérapeutique.

TOLÉRANCE DU PRODUIT

Les premiers essais thérapeutiques des antipaludiques de synthèse dans le traitement du lupus érythémateux n'ont pas été suivis d'une façon générale à cause des nombreux troubles qu'entraînait leur administration prolongée. Nous avons parlé précédemment des différents incidents et inconvénients de ce traitement et nous n'envisagerons maintenant que la tolérance de la nivaquine.

La nivaquine présente sur la quinacrine le gros avantage de ne pas colorer en jaune des téguments et d'être moins toxique.

Expérimentalement, la toxicité respective de la quinacrine et de la chloroquine fut étudiée sur les rats, les chiens et les singes. La dose léthale de chloroquine est plus faible que celle de la quinacrine, elle ne produit pas de nécrose hépatique chez le rat et est bien moins toxique que la quinacrine chez le singe. Ce dernier tolère des doses de 25 à 50 mmgr. de chloroquine par kilog de poids sans réaction importante, ce qui représente 6 à 12 fois la dose thérapeutique moyenne utilisée chez l'homme.

Sur les hommes, de longues études de toxicité ont été faites au "Stateville Penitentiary". Un groupe de 20 volontaires a pris 0 gr. 3 de chloroquine par jour pendant 77 jours et ensuite 0 gr. 5 par semaine pendant un an. Ceux qui avaient reçu les plus fortes doses eurent des troubles de la vue transitoires, des céphalées, de la canitie, des modifications du tracé électrocardiographique et une légère perte de poids. Aucune incapacité ne fut ressentie, et tous ces symptômes disparurent à l'arrêt du médicament. Ceux qui reçurent des doses moindres eurent seulement quelques céphalées passagères, une légère perte de poids et dans deux cas des lésions lichénoïdes.

Les troubles que nous avons **observés chez nos malades** au cours de leur traitement sont à classer dans les signes d'intolérance, ils sont loin d'être constants mais dans tous les cas ils se sont révélés sans gravité.

Les troubles digestifs furent les plus fréquents, 7 sur 21 malades s'en sont plaints. Un seul malade (obs. 13) dut interrompre son traitement après trois jours à la dose quotidienne de 0 gr. 6 en raison de vomissements importants, malgré l'amélioration rapide qu'il en avait retirée pendant ce court délai. Un autre malade (obs. 20) éprouva des troubles digestifs importants accompagnés de vertiges au début de son traitement avec la dose de 0 gr. 60 par jour. Une diminution de la dose à 0 gr. 40 par jour a fait cesser ses malaises en majeure partie, ce qui a permis de poursuivre la nivaquine jusqu'à guérison complète. Le malade qui reçut une dose d'attaque journalière de 1 gr. 20 a dû la diminuer jusqu'à 0 gr. 30 pour obtenir une bonne tolérance. Pour les autres, des manifestations digestives ont fait leur apparition à une posologie voisine de 0 gr. 50 par jour alors qu'à 0 gr. 30 la nivaquine était tolérée sans inconvénient.

Ces troubles digestifs se sont manifestés de différentes façons : soit des nausées, plus ou moins importantes, soit des vomissements alimentaires d'abondance inégale. Certains malades se plaignirent aussi de brûlures œsophagiennes ou épigastriques se répercutant sur l'état général, créant un certain degré d'anorexie et entraînant un peu d'amaigrissement. L'apparition d'une diarrhée importante a dû faire suspendre le traitement pendant quelques jours chez un autre de nos malades. Sans modifier la posologie, ces troubles peuvent être très atténués ou même disparaître si le produit est pris au **cours des repas riches en hydrates de carbone**.

Une malade (obs. 12) a présenté des **troubles de la vue** avec douleurs rétro-oculaires et vertiges, vraisemblablement par troubles de l'accommodation ; l'examen du fond d'œil était normal. Un autre malade (obs. 16) signale que pendant la première semaine du traitement où il prenait 0 gr. 60 par jour il a présenté **des céphalées** avec vertiges ébrieux, troubles visuels avec gêne pour lire le journal et impression de fatigue générale. Tous ces troubles ont spontanément disparu quand le malade est passé à 0 gr. 30 par jour.

En résumé, nous devons signaler la possibilité de troubles au cours du traitement par la nivaquine, qui sont dus essentiellement à un surdosage puisque la diminution de la dose suffit à les supprimer, tout en restant suffisante pour agir sur les lésions du lupus érythémateux qui ont continué à s'améliorer.

Le seuil de tolérance pour un adulte de poids moyen semble être de 0 gr. 30 par jour environ, au-dessus, les incidents deviennent assez fréquents, tandis qu'au-dessous ils sont pratiquement inexistants.

Il semble toutefois, à la lueur de nos plus récentes observations, que la dose nécessaire pour obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques sont légèrement supérieurs à 0 gr. 30 et qu'il est intéressant, toutes les fois qu'on le peut, d'atteindre au cours des quinze premiers jours de traitement une dose de 0 gr. 40 à 0 gr. 60.

NÉCESSITÉ D'UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN

L'évolution du lupus érythémateux est longue et reste dominée par la possibilité d'éventuelles rechutes, aussi le traitement des lésions doit-il être **prolongé par un traitement d'entretien**, voire même **renforcé par un traitement de consolidation**.

Nos observations, qui ont porté sur une période de 18 mois, nous ont permis d'apporter quelques précisions sur les modalités de ce traitement.

— Un **traitement d'entretien** nous est apparu nécessaire dans tous les cas. Les premiers traitements que nous avons prescrits étaient jugés suffisants lorsque nous avons obtenu une guérison des lésions et la nivaquine était alors arrêtée. Des **rechutes** ont été constatées soit très précocement : 8 et 10 jours après l'arrêt du traitement, soit plus tardivement, 3 mois, 4 mois et même 8 mois. Nous avons demandé aux malades, **même après guérison, de continuer à prendre des doses faibles de nivaquine : 0 gr. 20**, en général, tous les jours pendant un mois, puis tous les deux et trois jours pendant un dernier mois. Il semble qu'ainsi nous avons pu parfaire des guérisons et surtout prévenir des rechutes.

— Un **traitement de consolidation**, basé sur l'association à la nivaquine, principalement du **bismuth**, sous forme d'iodo-bismuthate de quinine ou d'hydroxide de bismuth mais aussi de la neige carbonique ou de l'isonazide nous a permis d'améliorer la guérison de certaines lésions qui semblaient avoir atteint un maximum et aussi d'agir avec plus de succès sur les nouvelles poussées consécutives aux rechutes.

C'est l'**association avec le bismuth** qui nous a paru donner les meilleurs résultats surtout dans la stabilisation de la guérison. L'observation 21 est particulièrement intéressante ; il s'agit d'une

ancienne spécifique porteuse depuis un an d'un lupus érythémateux. Les dernières séries de bismuth qu'elle avait reçues à titre antispécifique n'avaient nullement agi sur ses lésions cutanées. Nous lui avons prescrit de la nivaquine, mais celle-ci fut mal tolérée et n'en prit que pendant 7 jours 0 gr. 30 par jour, puis l'arrêta totalement sans nous avertir. Or, nous lui avons commencé en même temps, dirigée contre sa spécificité, une série de 12 muthanol au rythme de deux par semaine. Rappelons encore une fois que ce médicament n'avait eu aucune action antérieurement sur le lupus érythémateux, lorsqu'il avait été administré seul. La malade ne revint se montrer qu'à la fin de la série de bismuth ; à ce moment, le lupus érythémateux avait complètement disparu. Mais cette disparition ne s'était pas produite immédiatement après le traitement de huit jours à la nivaquine mais seulement un mois après, vers la fin de la série de bismuth. Il semble donc que le traitement à la nivaquine, bien que de très courte durée, ait véritablement mordancé l'action des injections de bismuth qui, employées seules précédemment, n'avaient apporté aucune modification.

Cette observation nous semble particulièrement significative et véritablement expérimentale au sujet de la supériorité de l'**association nivaquine-bismuth** par rapport à l'un de ces deux médicaments employé isolément.

Un autre argument en faveur de cette impression nous est fourni par les observations de malades qui, ayant rechuté après arrêt du traitement à la nivaquine, semblent avoir obtenu un résultat beaucoup plus durable en faisant pratiquer une série d'injections de bismuth aussitôt après avoir obtenu un nouveau blanchiment des lésions par la nivaquine.

La conduite du traitement ainsi compris assure la stabilisation des résultats par une administration discontinue de la nivaquine et surtout stabilise la guérison par un traitement de consolidation au bismuth, diminuant les risques de rechute.

Ces rechutes, que nous avons surtout eu l'occasion de constater au début de la période où nous commençons à utiliser la nivaquine sont apparues dans trois cas, rapidement après l'arrêt de la thérapeutique, dans trois autres cas, après trois, quatre et huit mois d'absence médicamenteuse.

Il ne nous a pas semblé qu'il y ait une relation entre la fréquence des rechutes et la forme des lésions ou leur ancienneté. Peut-être cependant les formes hyperkératosiques ont-elles plus tendance à récidiver : les deux récidives précoces (8 et 10 jours) sont survenues chez de tels malades.

Dans tous les cas, la **reprise de la nivaquine** à doses progressivement croissantes si l'on craint quelques troubles d'intolérance ou aux doses précédemment employées, a permis de récupérer les résultats antérieurs. C'est surtout dans ces cas que l'association du bismuth a permis d'obtenir une bonne stabilisation sans rechute. Tous les malades qui ont reçu cette association sont restés pour l'instant parfaitement stabilisés.

MODE D'ACTION

Comment expliquer le mode d'action de la nivaquine ? Sur ce sujet, encore mal connu, nous exposerons les diverses hypothèses communément émises et développerons celle qui paraît la plus séduisante.

— Une action "**cortisone-like**" a été invoquée lorsque, au début, on a comparé les résultats obtenus par l'A.C.T.H. et la cortisone et ceux des antipaludiques de synthèse ; ces derniers ont donné d'ailleurs de meilleurs résultats sur les lésions cutanées ; d'autre part, la nivaquine, pas plus qu'aucun dérivé de la quinine, n'a manifesté des effets physiologiques comparables à ceux de la cortisone ou de l'A.C.T.H. Il semble qu'actuellement cette théorie ne retienne plus guère l'attention.

— Certains auteurs ont cherché à expliquer le pouvoir de la nivaquine par une **action antihyaluronidase**, mais MM. Lacapère, Mounier et Vial, qui ont poursuivi des travaux dans ce sens, n'ont jamais pu mettre en évidence une telle action.

— Il ne semble pas non plus s'agir d'une **action antibiotique** sur un agent hypothétique du lupus érythémateux.

— Plus intéressantes nous ont paru les explications s'appuyant sur les **modifications de photo-sensibilisation** cutanée qui est diminuée par les antipaludiques de synthèse et la nivaquine en particulier.

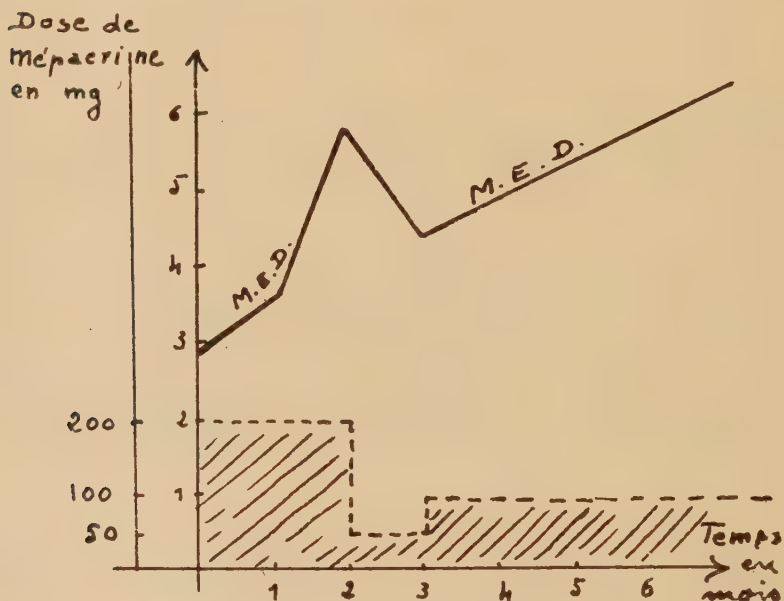
Page poursuit des travaux au sujet de la mépacrine. Dans le but de préciser dans quelle mesure ce produit réduisait la sensibilité de la peau à la lumière, il rechercha la dose minimum érythémateuse (M.E.D.) chez des sujets avant, pendant et après administration du produit.

Résultats. — Premier cas :

Les deux premiers mois : 0 gr. 20 : M.E.D. augmente rapidement.

Le troisième mois, dose = 0,05 (taux insuffisant) : M.E.D. décroît.

Le quatrième mois, dose = 0,10 : M.E.D. augmente progressivement.



Deuxième cas :

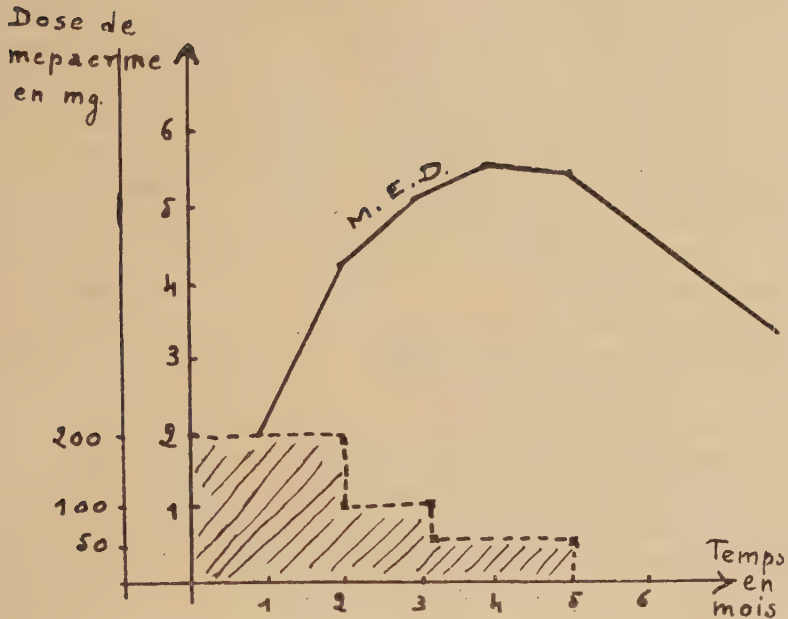
Les deux premiers mois, dose = 0,20 : M.E.D. monte rapidement.

Troisième mois, dose = 0,10 : M.E.D. croît toujours, mais plus lentement.

Quatrième et cinquième mois, dose = 0,05 : M.E.D. légèrement croissante au début, puis faiblement décroissante.

Après 5 mois, arrêt : retour progressif à la normale.

Conclusion : l'administration de la mepacrine a provoqué une augmentation de la tolérance à la lumière. Le maximum de tolé-



rance obtenu après traitement peut atteindre dans la plupart des cas au moins 50 %, et parfois dépasser 100 % du chiffre mesuré avant l'administration du produit.

Cette explication semble assez séduisante actuellement, surtout si nous considérons les résultats heureux obtenus dans le traitement des lucites par les antipaludiques de synthèse comme le rapportent Cahn, Lévy, Schaffer, Pillsbury, Jacobson et Grupper.

Parallèlement, de tout récents travaux lyonnais sous l'instigation du Docteur Pellerat ont montré une nette amélioration d'eczémas professionnels au largactif par la nivaquine ; or, on admet que le largactil agirait en augmentant la photo-sensibilisation des individus et c'est probablement en diminuant cette photo-sensibilisation que la nivaquine agirait dans ce cas.

Ces constatations expérimentales et cliniques nous ont permis de supposer que la nivaquine et les antipaludiques de synthèse agiraient au niveau des tissus par une action métabolique. Green et Stauert leur ont attribué une action antagoniste sur les composés adényliques des tissus.

MM. Lacapère et Haydu ont été frappés par la rareté, pour ne pas dire l'inexistence de la P.C.E. dans les pays où le paludisme sévit à l'état endémique. La similitude de quelques aspects anatomo-pathologiques des lésions du collagène dans le lupus érythémateux, le paludisme et la P.C.E. doit avoir une signification. On admet dans la pathogénie de la P.C.E. le rôle du surmenage tissulaire et la part jouée par le besoin accru des tissus en adénosique-triphosphorique ou A.T.P. qui intervient dans le métabolisme des glucides et supplée dans une certaine mesure à l'insuffisance cortico-surrénale de ces malades. Les produits du groupe quinine ont paru avoir une action sur le métabolisme de l'A.T.P. dont ils **réduisent la consommation tissulaire** et la nivaquine a trouvé un nouveau champ d'action dans le traitement de la P.C.E. où elle a déjà apporté des améliorations appréciables. G.G. Haydu : « Sur 28 malades atteints de P.C.E. et traités par la nivaquine, 21 virent une amélioration considérable de leurs lésions tissulaires, un seul a été complètement soulagé et un autre n'a retiré aucun bénéfice de ce traitement. » MM. Lacapère, Mounier et Vial rapportent 46 cas de P.C.E. dont les améliorations dépassent plus des deux tiers.

Ces constatations nous apportent donc une preuve supplémentaire de l'**action de la nivaquine** sur les métabolismes tissulaires dans lesquels elle intervient en **réduisant les phénomènes d'oxydo-réduction**.

PLACE DE LA NIVAQUINE DANS LA THÉRAPEUTIQUE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

La nivaquine constitue certainement une étape importante dans l'histoire de la thérapeutique du lupus érythémateux. Elle nous a permis d'obtenir d'appréciables améliorations et des guérisons complètes dans plusieurs cas où les thérapeutiques antérieures avaient partiellement échoué. Son efficacité se révèle rapidement et sa faible toxicité permet de poursuivre longtemps son administration. Toutefois, utilisée seule, elle peut exposer à des récives après un arrêt thérapeutique, aussi après les essais que nous avons tentés nous estimons qu'elle doit donner des résultats encore meilleurs et plus durables si nous lui associons du bismuth.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de ces derniers 18 mois, nous avons pu suivre d'une façon précise 24 cas de lupus érythémateux traités par la nivaquine : 23 formes chroniques et une forme subaiguë.

II. — Plus de la moitié : 14 peuvent être considérés comme complètement guéris et stabilisés, 6 ont été très améliorés, 3 n'ont réagi que partiellement, un seul cas fut un échec complet : la forme subaiguë. 14 avaient été préalablement traités par d'autres thérapeutiques qui n'avaient pas entraîné d'amélioration importante et durable.

III. — Au début du traitement, les doses doivent être suffisantes : de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 par jour, mais non excessives ; inférieures à 0 gr. 60, afin de ne pas entraîner de troubles d'intolérance.

IV. — L'action de la nivaquine se manifeste rapidement, le plus souvent à partir du dixième jour, toujours dans un délai maximum de un mois.

V. — La durée du traitement est variable ; il conviendra de l'adapter : d'une part en fonction de la tolérance du sujet, d'autre part de l'évolution clinique.

VI. — Nous estimons nécessaire de diminuer progressivement la dose à 0 gr. 20 par jour en traitement continu, puis de terminer par un traitement discontinu en la prescrivant deux ou trois fois par semaine.

VII. — Nous conseillons, dans la plupart des cas, de consolider le résultat par une série de bismuth qui souvent complétera et surtout stabilisera la guérison.

VIII. — Bien que nous ne connaissions pas le mécanisme précis du mode d'action de la nivaquine pour lequel nous ne pouvons soulever que des hypothèses, nous pouvons placer ce produit en tête des traitements jusqu'alors utilisés dans le lupus érythémateux puisqu'il nous a permis d'obtenir un très important pourcentage de résultats complets et un pourcentage moins important, mais cependant appréciable, de résultats durables.

Vu :

Le Doyen,

H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :

GATÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Janvier 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ALVING A.S. and others. — Studies on the chronic toxicity of Chloroquine. (S.N. 7618), 27 (pt 2) : 60, 1948.
- ALVING, CRAIGE B. Jr. and others. — A lichen planus - like reuption ocuring during the course of chloroquine administration. J. Investigatio, 27 : 56, 1948.
- BERLINER R.W. and others. — Studies on the chimiotherapy of the human Malarias. J.A.M.A., 8 août 1953, p. 14-28.
- BULL U.S. — Chloroquine - diphosphate. A newly standardized antimalarial drug, news ans comment. Army M., dept 7, 834, 1947.
- COLE H.N. Jr., SHAKER HEIGHTS M.D. (Ohio), CHIVINGTON Paul-V. Jr. M.D., and DRIVER James R. (Ceveland). — Traitement of chronic discoid lupus erythematosus with quinacrine. J.A.M.A., 153, 26 december 53, p. 15-17.
- COLOMB D. — Premières impressions sur le traitement du lupus érythémateux par la nivaquine. Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, filiale lyonnaise, mai 1954.
- Association nivaquine-bismuth dans le traitement du lupus érythémateux chronique à propos d'une observation. Soc. fr. de derm. et syph., filiale lyonnaise, séance du 28-1-55.
- CRAMER J.A. et LEWIS G.M. — L'atébrine dans le traitement du lupus érythémateux discoïde.
- DAVIDSON et BIRT. — Archives of Dermatology, 1938, p. 247.
- DUBOIS, EDMUND (L. — Quinacrine in treatment of systematic and discoid lupus erythematosus. Archives of international medecine, 94 : 131-141, 1954.
- FORESTIER (J.) et CERTONCINY (A.). — Essai du traitement des rhumatismes inflammatoires par les antimalariques de synthèse. Revue du Rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, mai 1954, n° 5, 395-398.
- FREEDMAN A. et BACH F. — Mepacrine and rhumatoid arthritis. Lancet, 16 August 52, 322.
- GATÉ, ROUSSET, COLOMB. — Traitement du lupus érythémateux. Etat actuel de la question. J.M.L., 10 juillet 1954.
-

- GATÉ, COLOMB. — Les antipaludiques de synthèse dans le traitement du lupus érythémateux. *Revue médicale de France*, novembre 1954.
- GENAZZANI E. et JAVICOLI I. — *Boll. soc. ital. biol. sper.*, 1951, 27/7, 8, p. 1348-50.
- GOLDMAN Léon, COLE D., PRISTON Robert (Cincinnati). — Chloroquine, diphosphate in treatment of discoid lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 152, 1428, 8 août 1953.
- GRUPPER Ch. — Rapport dans le Bulletin de la Société française de dermatologie et syphiligraphie, p. 425, 12 novembre 1953.
- Lupus érythémateux et antipaludiques de synthèse. Expérience personnelle avec la nivaquine, ses avantages sur la quinacrine. *Bulletins et Mémoires de la Soc. médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 11-12-53, p. 1077.
- GRUPPER Ch. et RAITER B. — Lupus érythémateux traité par la nivaquine. *Presse Médicale* du 18 septembre 1954, p. 1235.
- HAYDU G.G. — *Drug trade news*, 16 : 2, 73, 1953.
- *American Journal Med. sciences*, January 1953.
- HOLLANDER. — Traitement des dermatoses communes. A. Desaux, p. 1111. *Journal Clin. investigation*, 27: 98, 1948 : The physiological disposition, antimalarial activity and toxicity of several derivatives of 4 - aminoquinoline.
- LACAPÈRE J., MOUNIER H. et VIAL. — Essais de traitement des rhumatismes chroniques par un antimalarique de synthèse dérivé de la quinolinoléine. *Revue du Rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*, mai 1954, n° 5, p. 388-394.
- LIVINGOOD C.S. and DIENAIDE F.R. — Untoward reactions attributable to atebriane. *J.A.M.A.*, 129, 1091, 1945.
- MARTEINSTEIN H. — Lupus erythematosus and tubercular servical adenopathy, treatment with plasmochin. *Zentralbl. Hart Geschekikh*, 27 : 248, 1928.
- MAUR J., FIELD. — Trial of chloroquine as a suppressive against Malaria in the Philippines. *Am. J. Trop. Med.*, 28 : 407, 1948.
- PAGE. — Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet*, 2 : 755, 1951.
- PARMARL G. et STAWICKY. — Fatal aplastic anemia following quina-crine therapy in chronic lupus erythematosus.
- PELLERAT, COLOMB. — Remarquable résultat obtenu avec la nivaquine dans un cas de lupus érythémateux hyperkératosique à tendance extensive. *Bull. Soc. derma. et syph.*, 61 : 1, 48, 1954.
- PELLERAT et COTTE. — Lupus érythémateux résistant. Action de la quina-crine. *Soc. fr. de derm. et syph.*, séance du 26-6-53, 60 : 4, 315, 1953.

- PELLERAT. — Traitement d'eczémas professionnels au largactil par la nivaquine. Réunion lyonnaise de la Soc. fr. de dermat. du 26-11-1954 (à paraître dans le Bull. de Soc. fr. dermat. et syph.).
- PILLSBURY D.M. and JACOBSON C. — Treatment chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine. J.A.M.A., 154 : 1330, 17-4-54.
- POPOFF L. and KUTINSCHIEFF M. — Case presentations Derm. Wchnschr., 116 : 186, 1943.
- PRIETO J. Gay. — Rapport au Congrès dermatologique de langue latine, Turin, 5 et 6 juin 1954 : Contribution à l'étude de l'étiologie, pathogénie et traitement du lupus érythémateux. Minerva Dermatologica, 29 : 5, 154-162, 1954.
- PROKOPTCHOUK. — Traitement du lupus érythémateux par l'acriquine. Vestnik, venerol., dermat., n° 2 et 3, p. 23, 1940.
- SAWICKY H.H., KANOF N.B., SILVERBERG M.G., BRAITMAN M. and KALISH B. — Therapeutic assays of skin and cancer. Unit of New York 2 University Hospital: Assay 7: quinacrine hydrochloride for chronic discoid L.E. J. invest. dem., 19 : 397, 1952.
- SHEE J.C. — Lupus erythematosus treated with chloroquine. The Lancet, n° 6778, 25 July 1953, p. 201.
- SINS S.R. — Lupus erythematosus treated with proguanil. The Lancet, n° 6820, 15 May 1954, p. 1033.
- SULZBERGER M.B. — Personal communication to the authors. J.A.M.A., 8 August 53, p. 1428.
- TENIN M.P. — Résultat heureux mais dissocié de la nivaquine sur un lupus érythémateux cutanéomuqueux. Presse Médicale, 6 octobre 1954, p. 1358.
- WATRIN, BEUREY J., MONGEOLLE J.M., GUITARE G. et GANS G. de. — Résultats obtenus par la nivaquine dans le lupus érythémateux chronique. Presse Médicale du 9 octobre 1954, p. 1378.
- WELLS G.C. — Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with atebine. J. invest. dermat., 19 : 405, 1952.
-

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	13
LES OBSERVATIONS	19
ANALYSE DES OBSERVATIONS	43
ÉTUDE DES RÉSULTATS OBTENUS	45
CONDUITE DU TRAITEMENT	49
RAPIDITÉ D'ACTION	51
TOLÉRANCE DU PRODUIT	53
NÉCESSITÉ D'UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN	57
MODE D'ACTION	61
PLACE DE LA NIVAQUINE DANS LA THÉRAPEUTIQUE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX	65
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69
